

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr ACT ATÉNOLOL
(aténolol)

Comprimés à 50 mg et à 100 mg

Norme du fabricant

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, bureau 400
Mississauga (Ontario)
L5N 6J5

Date de révision :
Le 21 juin 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 198723

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
CONSERVATION ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
MICROBIOLOGIE.....	22
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	26
RENSEIGNEMENTS À L’INTENTION DU PATIENT	28

COMPRIMÉS Pr ACT ATÉNOLOL

Comprimés d'aténolol

50 mg et 100 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés /50 mg et 100 mg	ACT ATÉNOLOL ne contient pas d'ingrédients médicinaux qui ont une importance du point de vue clinique. <i>Pour la liste complète, consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ACT ATENOLOL (aténolol) en comprimés est indiqué pour :

- le traitement des patients qui font de l'hypertension d'intensité légère à modérée;
- le traitement à long terme des patients souffrant d'angine de poitrine causée par une cardiopathie ischémique.

Hypertension

L'aténolol est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazidique. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les patients qui, de l'avis du médecin, doivent d'abord prendre un bêtabloquant plutôt qu'un diurétique. L'aténolol peut être administré en association avec un diurétique et/ou un vasodilatateur pour traiter les cas d'hypertension grave.

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

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

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études sur aténolol 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.

Enfants (< 18 ans) : On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de l'aténolol dans le traitement des enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Les comprimés ACT ATÉNOLOL (aténolol) sont contre-indiqués chez les patients hypersensibles à l'aténolol ou à tout autre ingrédient de la préparation ou constituant du contenant. Pour une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.
- ACT ATÉNOLOL ne doit pas être utilisé en présence des troubles suivants :
 1. bradycardie sinusale ou bradycardie d'origine diverse;
 2. blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré;
 3. maladie du sinus;
 4. insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire;
 5. insuffisance cardiaque non maîtrisée;
 6. choc cardiogène;
 7. hypotension;
 8. affections artérielles périphériques graves;
 9. anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde;
 10. phéochromocytome en l'absence de blocage des récepteurs alpha;
 11. acidose métabolique;
 12. hypersensibilité connue au produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Cessation brusque du traitement par l'aténolol

Les patients souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute cessation soudaine du traitement par ACT ATÉNOLOL. On a rapporté des exacerbations graves de l'angine de poitrine, des infarctus du myocarde et des arythmies ventriculaires chez des patients angineux après cessation soudaine 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 cesser l'administration d'ACT ATÉNOLOL à des patients souffrant d'angine de poitrine, il faut progressivement diminuer la dose sur une période d'environ deux semaines, suivre étroitement ces patients et leur recommander de réduire l'activité physique au minimum. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut cesser graduellement l'administration d'ACT ATÉNOLOL sur une période plus courte et suivre les patients encore plus étroitement. Si l'angine s'aggrave considérablement ou si une insuffisance coronarienne aiguë apparaît, on recommande de reprendre rapidement le traitement par ACT ATÉNOLOL, tout au moins pour quelque temps.

Généralités

Activités demandant une vigilance accrue

Il est peu probable que la prise d'ACT ATÉNOLOL 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.

Carcinogène et mutagène

Aucune donnée disponible..

Système cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre ACT 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 bêtabloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi la possibilité d'apparition d'une insuffisance cardiaque. ACT ATÉNOLOL agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, si les deux médicaments sont administrés concurremment, l'action inotrope positive de la digitaline peut être réduite par l'action inotrope négative d'ACT ATÉNOLOL. Les effets dépressifs des bêtabloquants 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 un certain temps peut quelquefois mener à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès le premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, effectuer une digitalisation complète du patient ou lui administrer un diurétique, ou encore employer les deux traitements, puis

surveiller attentivement la réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement avec ACT ATÉNOLOL.

Angor de Prinzmetal

ACT ATÉNOLOL peut augmenter le nombre et la durée des crises d'angine chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal dû à la vasoconstriction sans opposition d'une artère coronaire à médiation alphabloquante. Chez ces patients, ACT ATÉNOLOL doit donc être utilisé avec la plus grande prudence.

Bradycardie sinusale

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

Bloc cardiaque du premier degré

En raison de son effet négatif sur le temps de conduction, ACT ATÉNOLOL doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un bloc cardiaque du premier degré.

Troubles de la circulation artérielle périphérique

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

Dépendance/Tolérance

Aucune donnée disponible.

Oreille/Nez/Gorge

Aucune donnée disponible.

Systeme endocrinien et métabolisme

Thyrotoxicose

Chez les patients atteints de thyrotoxicose, on n'a pas encore évalué avec précision les effets nuisibles possibles d'un traitement de longue durée à l'aténolol. Les bêtabloquants peuvent masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie chronique ou de ses complications et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, il se peut que l'arrêt brusque du traitement par l'ACT 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.

Appareil digestif

Aucune donnée disponible.

Appareil génitourinaire

Aucune donnée disponible.

Système sanguin

Diabète et patients sujets à l'hypoglycémie

ACT ATÉNOLOL 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.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune donnée disponible.

Système immunitaire

Aucune donnée disponible.

Neurologie

Aucune donnée disponible.

Yeux

Syndrome oculo-muco-cutané

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

Considérations péri-opératoires

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 d'ACT 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 i.v.).

Certains patients traités avec des bêtabloquants adrénergiques ont souffert, sous anesthésie, d'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 en doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol ou la norépinéphrine.

Psychiatrie

Aucune donnée disponible.

Fonction rénale

ACT ATÉNOLOL doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Appareil respiratoire

Affections bronchospasmodiques

Il est préférable de ne pas administrer de bêtabloquants aux patients atteints d'affections bronchospasmodiques. En raison de la sélectivité relative d'ACT ATÉNOLOL pour les 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. La sélectivité pour les récepteurs bêta₁ n'étant pas absolue, un bêta₂-stimulant doit être administré en concomitance, et la dose la plus faible possible d'ACT ATÉNOLOL doit être utilisée. Malgré ces précautions, la fonction respiratoire de certains patients peut s'aggraver. En pareils cas, il faut cesser le traitement par ACT ATÉNOLOL.

Sensibilité/Résistance

Anaphylaxie – Épinéphrine et bêtabloquants

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

Fonction sexuelle/Reproduction

Aucune donnée disponible.

Peau

Aucune donnée disponible.

Populations particulières

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

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

Aucune étude n'a été menée sur l'administration d'aténolol au cours du premier trimestre, et 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 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 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 ACT ATÉNOLOL lors de l'accouchement ou de l'allaitement risquent l'hypoglycémie et la bradycardie. La prudence s'impose lorsqu'ACT ATÉNOLOL est administré pendant la grossesse ou l'allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes qui allaitent).

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.

Femmes qui allaitent : Une accumulation significative d'aténolol se produit dans le lait de femmes qui allaitent. Les nouveau-nés dont la mère allaite risquent l'hypoglycémie et la bradycardie. Si le traitement par ACT ATÉNOLOL est jugé essentiel, il est recommandé de cesser l'allaitement.

Enfants (< 18 ans) : On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de l'aténolol dans le traitement des enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études sur aténolol 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Aucune donnée disponible.

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves signalés 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 effets indésirables les plus fréquents qui se sont manifestés lors d'essais cliniques où 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 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques (< 1 %)

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

Système cardiovasculaire

Aggravation de l'insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE – Appareil cardiovasculaire)

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 pré-existante

Douleurs aux jambes et froideur des extrémités

Œdème

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

Système gastro-intestinal

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

Système respiratoire

Dyspnée, respiration sifflante
Toux
Bronchospasme

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Aucune donnée disponible.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Après la mise en marché de l'aténolol, on a signalé fréquemment de la froideur aux extrémités, des

troubles gastro-intestinaux et de la fatigue. 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, alopecie réversible et thrombocytopénie. Exceptionnellement, des cas de toxicité hépatique, notamment la cholestase intrahépatique, ont été observés. L'utilisation d'aténolol, comme d'autres bêtabloquants, a été associée au développement d'anticorps antinucléaires (ANA) et au syndrome du loup.

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

Effets indésirables possibles

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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'ACT ATÉNOLOL accroît le potentiel hypotensif des agents anesthésiques. Il importe donc d'avertir l'anesthésiste et de choisir l'anesthésique présentant l'activité inotrope négative la plus faible possible (voir CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS – Considérations péri-

opératoires).

Agents antiarythmiques

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

Bloqueurs des canaux calciques

L'utilisation concomitante de bêtabloquants 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 ou 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 (p. ex. nifédipine) peut accroître le risque d'hypotension, et une insuffisance cardiaque peut survenir chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente.

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 de la clonidine).

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 bêtabloquants.

Résérpine ou guanéthidine

Il faut suivre de très près les patients qui prennent des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la résérpine ou la guanéthidine, car l'action bêtabloquante adrénergique d'ACT ATÉNOLOL s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. ACT ATÉNOLOL ne doit pas être administré en association avec d'autres bêtabloquants.

Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'aténolol et certains aliments.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'aténolol et certaines herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de la laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'aténolol et certaines épreuves de laboratoire.

Interactions médicament-mode de vie

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre l'aténolol et un mode de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Hypertension

ACT ATÉNOLOL (aténolol) est habituellement administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS).

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose d'ACT ATÉNOLOL doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque patient.

On recommande de suivre les directives suivantes :

La dose initiale d'ACT ATÉNOLOL est de 50 mg administrée à raison de 1 comprimé par jour, seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas une réponse satisfaisante, il faut augmenter la dose d'ACT ATÉNOLOL 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.

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

Angine de poitrine

La dose initiale d'ACT ATÉNOLOL est de 50 mg administrée à raison de 1 comprimé par jour. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas l'effet optimal dans une semaine, augmenter la dose à 100 mg une fois par jour ou 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 atteints d'insuffisance rénale

Étant donné que l'élimination d'aténolol se fait surtout par voie rénale, il faut adapter la posologie pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Il se produit une accumulation significative d'aténolol lorsque la clairance de la créatinine chute à moins de 35 mL/min/1,73 m² (le taux normal se situe entre 100 et 150 mL/min/1,73 m²).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, on recommande les doses maximales suivantes :

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Demi-vie d'élimination de l'aténolol (heures)	Dose maximale
15 à 35	16 à 27	50 mg/jour
< 15	> 27	50 mg tous les deux jours

Les patients soumis à l'hémodialyse doivent recevoir 50 mg d'ACT ATÉNOLOL 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.

On pourra réduire la dose chez les personnes âgées, surtout chez les patients dont la fonction rénale est déficiente.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible; cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. On doit l'avertir de ne pas prendre deux fois plus de médicament la fois suivante pour compenser son oubli.

Administration

ACT ATENOLOL est destiné à l'administration par voie orale.

SURDOSAGE

On ne possède que peu d'informations sur le surdosage d'aténolol chez l'humain. Des cas de surdosage d'aténolol ont été signalés et des patients ont survécu à des doses pouvant aller jusqu'à 5 g. Un décès a été signalé dans le cas d'un homme qui aurait pris, en peu de temps une dose pouvant atteindre 10 g.

Les symptômes prédominants signalés à la suite d'un surdosage d'aténolol sont les suivants : léthargie, altération de la pulsion respiratoire, respiration sifflante, pause sinusale et bradycardie. Par ailleurs, les effets courants associés au surdosage de tout bêtabloquant 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 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.

Au besoin, on recommande aussi les mesures thérapeutiques suivantes à la discrétion du médecin:

Bradycardie :

Atropine i.v. (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 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.

Bronchospasme :

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

Insuffisance cardiaque congestive :

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

Bloc cardiaque (2^e ou 3^e degré) :

Isoprotérénol ou stimulateur transveineux.

Hypoglycémie :

Glucose par voie i.v.

Hypotension :

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

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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'aténolol est un bêtabloquant sélectif des récepteurs bêta₁ qui n'exerce pas d'action stabilisatrice de la membrane ni d'effet sympathomimétique intrinsèque (agoniste partiel). C'est un mélange racémique dont les propriétés bêta₁ résident dans le S(-) énantiomère. La sélectivité pour les récepteurs bêta₁ diminue avec l'augmentation de la dose.

Le mode d'action antihypertensive n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant intervenir dans ce processus, on compte :

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

Le mode d'action antiangineuse est également incertain. Un facteur important peut être la réduction

des besoins en oxygène du myocarde par blocage de l'élévation induite par les catécholamines de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique, ainsi que de la vitesse et de l'ampleur des contractions myocardiques.

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

Absorption: Environ 40 à 50 % d'une dose d'aténolol administrée par voie orale est absorbée dans le tractus gastro-intestinal et le reste est éliminé, inchangé, dans les fèces.

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

Métabolisme : On n'observe pas de métabolisme hépatique significatif de l'aténolol chez l'humain et plus de 90 % de la dose absorbée arrive intacte dans la circulation générale. On a bien observé la présence en faibles quantités d'un métabolite hydroxylé et d'un glucuronide, mais aucun de ces métabolites n'exerce d'activité pharmacologique importante. Par conséquent, il n'y a pas d'accumulation chez les patients atteints de maladies du foie et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Excrétion : Environ 47 % et 53 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés respectivement dans l'urine et les fèces. L'élimination du produit est totale après 72 heures.

L'aténolol est éliminé principalement par voie rénale, surtout par filtration glomérulaire.

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

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de l'aténolol dans le traitement des enfants.

Personnes âgées : Aucune donnée disponible.

Sexe : Aucune donnée disponible.

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

Insuffisance hépatique : Aucune donnée disponible.

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

Polymorphisme génétique : Aucune donnée disponible.

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

ACT ATÉNOLOL doit être conservé entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

ACT ATÉNOLOL est offert sous deux formes pharmaceutiques, soient 50 mg et 100 mg.

Comprimés à 50 mg

Comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, bisauté et gravé de l'inscription « AN » sur un côté
50

et portant la mention « > » sur l'autre côté.

Comprimés à 100 mg

Comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, bisauté et gravé de l'inscription « $\frac{AN}{100}$ » sur un côté et portant la mention « > » sur l'autre côté.

Composition

Chaque comprimé contient soit 50 ou 100 mg d'aténolol comme ingrédient actif (médicinal).

En plus de l'ingrédient actif, l'aténolol, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, povidone et stéarate de magnésium.

Conditionnement

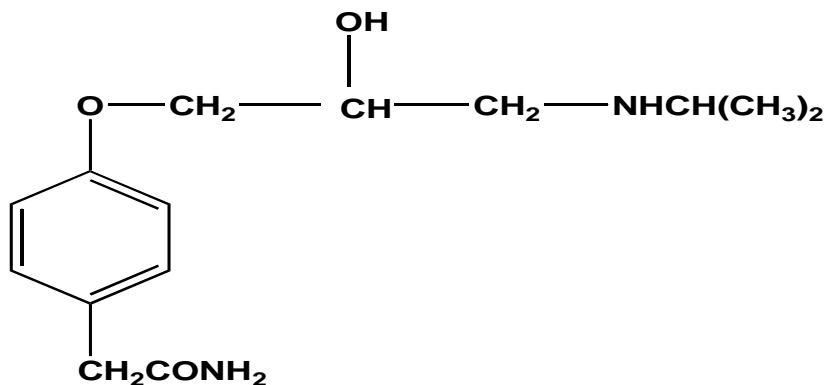
- 50 mg : Flacons en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés
Plaquettes alvéolées de doses unitaires en PVC/PE/PVDC et papier d'aluminium contenant 10 comprimés (boîtes de 30 comprimés)
- 100 mg : Flacons en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés
Plaquettes alvéolées de doses unitaires en PVC/PE/PVDC et papier d'aluminium contenant 10 comprimés (boîtes de 30 comprimés)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Aténolol
Nom chimique :	4-[2'-hydroxy-3'-[(1-méthyl-éthyl) amino] propoxy]-benzèneacétamide
Formule et masse moléculaires :	$C_{14}H_{22}N_2O_3$
Masse moléculaire (base libre) :	266,34 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	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.
-------------------------------	--

ESSAIS CLINIQUES

Comprimés d'aténolol
(1× 100 mg)
À partir de valeurs mesurées
(Non corrigées en fonction de la puissance)

PARAMÈTRE	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES
	PRODUITS À L'ESSAI	PRODUIT DE RÉFÉRENCE**	
ASC (ng•h/mL)	5249,56 5330,49 (17,22)	5169,86 5304,84 (22,32)	102,38
ASC ₁ (ng•h/mL)	5477,48 5552,64 (16,38)	5426,77 5556,47 (21,16)	102,05
C _{max} (ng/mL)	662,02 680,50 (22,25)	615,60 638,15 (28,13)	108,74
T _{max} * (h)	2,83 (0,58)	2,63 (0,78)	
T _{1/2} *	7,98 (2,13)	8,73 (2,16)	

* Ce sont des moyennes arithmétiques (écarts types)

** Nom du produit : Comprimés TENORMIN à 100 mg
Fabricant : Zeneca Pharma Inc.
Origine (pays d'achat) : Canada

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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.

L'administration d'aténolol (0,03 mg/kg – i.v.) à des chiens sous anesthésie provoque une diminution de 22 % de la fréquence cardiaque, de 16 % de la force contractile du cœur et de 11 % de la tension artérielle diastolique.

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

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

Chez des chiens sous anesthésie, l'aténolol (5 à 20 mg/kg – i.v.) n'a pas agi sur la tachycardie ventriculaire provoquée par des concentrations toxiques d'ouabaïne. L'aténolol (à une dose de 0,2 mg/kg - i.v.) administré à des chiens qui avaient subi une ligature des artères coronaires a contrecarré l'effet arythmogène de l'adrénaline au quatrième jour après la ligature (moment où le rythme cardiaque était surtout sinusal).

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

Effets sur l'activité 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

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

L'aténolol n'a pas potentialisé l'effet hypoglycémique de l'insuline chez 12 patients souffrant de diabète.

MICROBIOLOGIE

Aucune donnée disponible.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce animale	Sexe	Concentration	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M/F	20 % (1)	orale	> 2000
Souris	M/F	0.8 à 1.2 % (2)	i.v.	100
Rat	M/F	30 % (1)	orale	> 3000
Rat	M	21.3 % (3)	orale	4960
Rat	F	21.3 % (3)	orale	6600
Rat	M/F	1.0 à 4.0 % (2)	i.v.	50 à 60
Rat	M	0.5 % (2)	i.v.	129 (± 25)
Rat	F	0.5 % (2)	i.v.	114 (± 30)
Singe rhésus	M/F	variable (1)	orale	> 6000

(1) En suspension

(2) En solution

(3) Comprimé dosé

Chez les rats, les signes d'intoxication étaient les suivants : 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. À la suite d'une dose administrée par voie orale, les effets sont apparus en moins de 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.

Chez les singes, les signes d'intoxication à la suite d'une dose administrée par voie orale étaient les suivants : vomissements, léthargie, mydriase légère, ptose occasionnelle, salivation et baisse de la respiration; les singes survivants semblaient revenus à la normale en moins de 24 heures.

Toxicité subaiguë

Espèce animale	Race	Sexe		Dose mg/kg/j	Voie	Durée (mois)	Effets
		M	F				
Rat	Alderley Park Souche I	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,	orale	3	Augmentation du poids du foie chez

ACT Aténolol (aténolol) à 50 mg et 100 mg

Espèce animale	Race	Sexe		Dose mg/kg/j	Voie	Durée (mois)	Effets
		M	F				
				100			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

Espèce animale	Race	Sexe		Dose mg/kg/j	Voie	Durée (mois)	Effets
		M	F				
Rat	Alderley Park Souche I	80	80	0, 75, 150, 300	orale	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	orale	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	orale	12	Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner chez 9/10 des sujets soumis à des doses élevées et 1/10 des sujets soumis à des doses faibles.

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 6e au 15e jour de la gestation chez la rate, ou à des doses atteignant 25 mg/kg/jour du 6e au 18e 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.

Pouvoir 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 pouvoir cancérogène

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, suivie 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, suivies 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 cancérogène.

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 ICI 66,082. *Am Heart J* 1976;91(5):634-42.
2. Barrett AM. The pharmacology of atenolol. *Postgrad Med J* 1977;53(Suppl 3):58-64.
3. Conway FJ, et al. Human pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on atenolol (ICI 66,082), a new cardioselective beta-adrenoceptor blocking drug. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3(2):267-72.
4. Deacon SP and Barnett D. Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia. *Br Med J* 1976;2:272-3.
5. Decelmer PBS, et al. Beta blockers and asthma. *Br Heart J* 1978;40:184-9.
6. Douglas-Jones AP, Cruickshank JM, Once daily dosing with atenolol in patients with mild or moderate hypertension. *Br Med J* 1976;1:990-1.
7. Fitzgerald JD, et al. Studies of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;13:81-9.
8. 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.
9. 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.
10. Liedholm H, et al. Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:229-31.
11. 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.
12. Melander A, et al. Transplacental passage of atenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14(2):93-4.
13. Reeves PR, et al. Metabolism of atenolol in man. *Xenobiotica* 1978;8(5):313-20.
14. Sleight P, et al. Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1981;210 (Suppl 651):185-92.
15. Ramsdale DR, et al. Ischemic pain relief in patients with acute myocardial infarction by intravenous atenolol. *Am Heart J* 1982;103(4):459-67.

16. Rossi PR, et al. Reduction of ventricular arrhythmias by early intravenous atenolol in suspected acute myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 286(6364):506-10.
17. Reynolds B, et al. First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. *Arch Dis Child* 1984;59:1061-3.
18. Thorley KT, McAinsh J and Cruickshank JM. Atenolol in the treatment of pregnancy induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12(5):725-30.
19. Monographie de Tenormin[®] (comprimés d'aténolol). Fabriqué par AstraZeneca Canada Inc. N° de contrôle : 190682. Date de révision : 5 décembre 2017.

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 ACT ATÉNOLOL
(comprimés d'aténolol)**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre ACT ATÉNOLOL, 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 ACT ATÉNOLOL.

À quoi ACT ATÉNOLOL sert-il?

ACT ATÉNOLOL est utilisé pour :

- traiter la haute pression (ce qu'on appelle aussi hypertension. Il peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments;
- aider à prévenir les douleurs thoraciques d'origine cardiaque (angine de poitrine) chez les adultes.

Comment ACT ATÉNOLOL agit-il?

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

Quels sont les ingrédients d'ACT ATÉNOLOL?

Ingrédient médicinal : Aténolol

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

ACT ATÉNOLOL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés dosés à 50 mg et 100 mg.

Vous ne devez pas prendre ACT ATÉNOLOL si :

- vous êtes allergique à l'aténolol ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ACT ATÉNOLOL;
- vos battements cardiaques 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 avez 18 ans ou moins.

Avant de prendre ACT ATÉNOLOL, 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 rénaux;
- vous avez des problèmes de circulation;
- vous êtes atteint de diabète et prenez des médicaments pour maîtriser votre glycémie ou si vous avez un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie);
- 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 eu une éruption cutanée en prenant ACT ATÉNOLOL;
- vous êtes enceinte ou si vous essayez ou avez l'intention de devenir enceinte. L'emploi d'ACT ATÉNOLOL pendant la grossesse n'est habituellement pas recommandé. Dans votre cas, votre professionnel de la santé évaluera le bienfait de la prise de ce médicament par rapport au risque pour votre enfant à naître;
- vous allaitez. Vous ne devez pas allaiter lorsque vous prenez ACT ATÉNOLOL.

Autres mises en garde pertinentes

Ne cessez pas de prendre ACT ATÉNOLOL soudainement. Cela pourrait provoquer des douleurs thoraciques ou une crise cardiaque. Si votre médecin décide que vous devez cesser de prendre ACT ATÉNOLOL, 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 ACT ATÉNOLOL.

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 ACT ATÉNOLOL.

Vous remarquerez peut-être que votre pouls ralentit lorsque vous prenez ACT ATÉNOLOL. 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 ACT ATÉNOLOL :

- 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);
- 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;
- fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques.

Comment prendre ACT ATÉNOLOL :

Prenez ACT ATÉNOLOL :

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

Votre médecin :

- décidera quelle quantité d'ACT ATÉNOLOL vous devez prendre chaque jour selon votre état de santé;
- pourrait ajouter un autre médicament comme un diurétique (« pilule qui élimine l'eau ») et/ou un vasodilatateur que vous prendrez avec ACT ATÉNOLOL pour traiter votre haute pression.

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

Ne cessez pas de prendre ACT ATÉNOLOL et **ne changez pas** votre dose sans consulter votre médecin. Cela peut être dangereux.

Dose habituelle pour adultes :

Pression artérielle élevée :

La dose recommandée habituelle est de 50 mg à 100 mg, prise une fois par jour.

Douleurs thoraciques (angine de poitrine) :

La dose recommandée habituelle est de 50 mg à 100 mg, prise une fois par jour. Une dose allant jusqu'à 200 mg par jour pourrait être nécessaire chez certains patients.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés ACT ATÉNOLOL, 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 omis de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Toutefois, si le moment de la prise de la prochaine dose est pratiquement atteint, omettez la dose oubliée et prenez uniquement la prochaine dose normalement prévue. **NE PRENEZ PAS** deux doses de ce médicament à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ACT ATÉNOLOL?

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant ACT ATÉNOLOL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et 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			√
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)		√	
Gonflement des jambes dû à une rétention d'eau		√	
Problèmes de mémoire		√	
Essoufflement		√	
Réactions cutanées : éruption cutanée	√		
Troubles de la vision	√		

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

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
(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) 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 ACT ATÉNOLOL entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

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

Pour de plus amples renseignements au sujet d'ACT ATÉNOLOL :

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur Actavis Pharma Company au: 1-866-254-6111.

Le présent dépliant a été rédigé par
Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, bureau 400
Mississauga (Ontario)
L5N 6J5

Dernière révision : 21 juin 2018