

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>AG-Atenolol

Comprimés d'aténolol

Comprimés, 50 mg et 100 mg, Voie orale

BP

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

Code ATC : C07AB03

Angita Pharma Inc.  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec

J4B 5H3, Canada

Date d'approbation initiale :  
22 août 2011

Date de révision :  
14 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 286035

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

N/D

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement .....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
7.1.5 Origine ethnique .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	13

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>14</b>
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
9.5	Interactions médicament-aliment.....	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	16
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie.....	17
10.3	Pharmacocinétique.....	17
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>18</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>		<b>19</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>19</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>19</b>
14.2	Résultats de l'étude.....	19
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	20
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>21</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>21</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>25</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>26</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

AG-Atenolol (aténolol) est indiqué pour :

- les patients atteints d'hypertension légère ou modérée.
- le traitement à long-terme des patients atteints d'angine de poitrine causée par une cardiopathie ischémique.

#### Hypertension

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

L'association de l'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.

AG-Atenolol n'est pas recommandé pour le traitement d'urgence des crises hypertensives.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées : Les études cliniques sur l'aténolol n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

AG-Atenolol (aténolol) est contre-indiqué chez les patients :

- qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- avec une bradycardie sinusale ou une bradycardie d'une autre origine
- avec un bloc auriculo-ventriculaire (A-V) du deuxième et du troisième degré
- avec la maladie du sinus
- avec une insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire

- avec une insuffisance cardiaque non maîtrisée
- avec un choc cardiogénique
- avec de l'hypotension
- avec des troubles artériels périphériques graves
- sous anesthésie avec des agents produisant une dépression myocardique
- avec un phéochromocytome en l'absence d'alpha-bloquant
- avec une acidose métabolique

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Arrêt brutal du traitement par AG-Atenolol

Les patients atteints d'angine doivent être mis en garde contre l'arrêt brutal d'AG-Atenolol. Des cas d'exacerbation sévère d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires ont été rapportés chez des patients souffrant d'angine de poitrine, suite à l'arrêt brutal d'un traitement par bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent survenir avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsque l'arrêt d'AG-Atenolol est prévu chez des patients atteints d'angine de poitrine, la posologie doit être progressivement réduite sur une période d'environ deux semaines et le patient doit être étroitement surveillé et conseillé de limiter l'activité physique au minimum. La même fréquence d'administration doit être maintenue. Dans les situations de plus grande urgence, AG-Atenolol doit être arrêté progressivement sur une période plus courte et sous surveillance étroite. En cas d'aggravation importante de l'angine ou d'apparition d'une insuffisance coronarienne aiguë, il est recommandé de reprendre rapidement, au moins temporairement, le traitement par AG-Atenolol.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

#### Hypertension

AG-Atenolol (aténolol) est habituellement administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir [1 INDICATIONS](#)).

La dose d'AG-Atenolol doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque patient.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Hypertension

La dose initiale d'AG-Atenolol est de 50 mg administrée à raison d'un comprimé par jour,

seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins d'une à deux semaines. Si on n'obtient pas une réponse satisfaisante, il faut augmenter la dose d'AG-Atenolol 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 est nécessaire d'abaisser davantage la tension artérielle, on peut ajouter un autre agent antihypertenseur au régime.

### **Angine de poitrine**

La dose initiale d'AG-Atenolol est de 50 mg, administrée à raison d'un comprimé par jour. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins d'une à deux semaines. Si on n'obtient pas l'effet optimal dans une semaine, augmenter la dose à raison d'un comprimé 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 m<sup>2</sup> (le taux normal se situe entre 100 et 150 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

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

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

### **4.4 Administration**

Les comprimés AG-Atenolol doivent être avalés entiers avec de l'eau.

### **4.5 Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être prise comme prévu. Une double dose ne doit pas être prise.

## 5 SURDOSAGE

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

Les symptômes prédominants signalés à la suite d'un surdosage d'aténolol sont les suivants : léthargie, altération de la pulsion respiratoire, respiration sifflante, arrêt sinusal et bradycardie. Par ailleurs, les effets courants associés au surdosage de tout 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 permet d'éliminer tout médicament non absorbé par l'induction de vomissements ou l'administration de charbon activé. L'aténolol peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse. Il est important 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 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 révélée efficace. Cette mesure peut être répétée au besoin ou suivie d'une perfusion i.v. de glucagon à raison de 1 à 10 mg / h selon la réponse du patient. Si le patient ne réagit pas au glucagon, ou si le glucagon n'est pas disponible, on peut administrer un stimulant des récepteurs bêta-adrénergiques comme la dobutamine, perfusion intraveineuse de 2,5 à 10 mcg / kg / min, ou l'isoprotérénol, perfusion intraveineuse de 10 à 25 mcg à un taux n'excédant pas 5 mcg / min, bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires.

### BLOC CARDIAQUE (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré) :

Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.

### INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE :

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

HYPOTENSION :	Vasopresseurs comme la dopamine ou la norépinéphrine. Surveiller continuellement la tension artérielle.
BRONCHOSPASME :	Un bêta2-stimulant comme l'isoprotérénol ou la terbutaline et / ou l'aminophylline i.v.
HYPOGLYCÉMIE :	Glucose i.v.

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.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 50 mg et de 100 mg	Amidon de maïs, carbonate de magnésium lourd, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropyl méthylcellulose, lauryl sulfate de sodium, poly(éthylène glycol) 6000, stéarate de magnésium et talc purifié.

Comprimé de 50 mg : blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, recouvert d'une pellicule, portant la gravure « 50 » sur un côté et une rainure sécable de l'autre. Disponible en bouteilles PEHD de 100 et de 500 comprimés. Également disponible en plaquettes alvéolées de doses unitaires en PVC / Alu contenant 10 comprimés (boîtes de 30 comprimés).

Comprimé de 100 mg : blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, recouvert d'une pellicule, portant la gravure « 100 » sur un côté et une rainure sécable de l'autre. Disponible en bouteilles PEHD de 100 et de 500 comprimés. Également disponible en plaquettes alvéolées de doses unitaires en PVC / Alu contenant 10 comprimés (boîtes de 30 comprimés).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Cardiovasculaire

#### *Insuffisance cardiaque*

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre AG-Atenolol (aténolol) à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un élément vital pour le maintien de la fonction circulatoire dans l'insuffisance cardiaque

congestive, et l'inhibition engendrée par un bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi la possibilité d'apparition d'une insuffisance cardiaque. L'aténolol agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, l'action inotrope positive de la digitaline peut être réduite par l'action inotrope négative de l'aténolol si les deux médicaments sont administrés en concomitance. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire (A-V) s'additionnent. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut parfois mener à l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, au premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque imminente, on procédera à une digitalisation complète et/ou on ajoutera un diurétique supplémentaire tout en surveillant attentivement la réaction du patient. Si l'insuffisance cardiaque persiste, malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement par AG-Atenolol.

### ***Bloc cardiaque du premier degré***

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

### ***Troubles de la circulation artérielle périphérique***

AG-Atenolol est susceptible d'aggraver les troubles de la circulation artérielle périphérique moins graves (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### ***Angor de Prinzmetal***

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

### ***Bradycardie sinusale***

Par suite de l'administration d'AG-Atenolol, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs bêta<sub>1</sub>-adrénergiques; il faut alors réduire la dose.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que la prise d'AG-Atenolol entraîne une altération de la capacité des patients à conduire ou à utiliser des machines. Cependant, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ou de la fatigue peuvent survenir.

### **Endocrinien / métabolisme**

Chez les patients atteints de thyrotoxicose, on n'a pas encore évalué avec précision les effets nuisibles possibles d'un traitement de longue durée par l'aténolol. Les bêta-bloquants 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 AG-Atenolol soit suivi d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë.

## Hépatique / biliaire / pancréatique

AG-Atenolol doit être administré avec prudence aux patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou aux diabétiques (surtout ceux dont l'état est instable) qui suivent un traitement par insuline ou par d'autres hypoglycémifiants administrés par voie orale. En effet, les antagonistes bêta-bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires (p. ex. la tachycardie) et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

## Immunitaire

On peut avoir plus de difficulté à traiter une réaction de type allergique chez les patients soumis aux bêta-bloquants. Chez ces patients, la réaction peut être plus grave par suite des effets pharmacologiques des bêta-bloquants et de 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. Les alternatives à l'utilisation de fortes doses d'épinéphrine comprenaient 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 surmonter le bronchospasme, et la norépinéphrine, pour corriger l'hypotension.

## Considérations péri-opératoires

Il est déconseillé d'interrompre l'administration d'antagonistes bêta-bloquants adrénergiques avant une chirurgie chez la majorité des patients. Toutefois, il est recommandé de prendre des précautions spéciales pour l'administration d'AG-Atenolol avec certains anesthésiques comme ceux qui entraînent une dépression du myocarde. Au besoin, traiter la dominance vagale au moyen d'atropine (1 à 2 mg i.v.).

Certains sujets traités par des antagonistes bêta-adrénergiques ont présenté, sous anesthésie, une hypotension grave de longue durée. 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.

## Rénal

AG-Atenolol doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez ces patients, on a constaté un rapport étroit entre la clairance de l'aténolol et le taux de filtration glomérulaire; toutefois, on 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 m<sup>2</sup>.

## Respiratoire

Il est préférable de ne pas administrer de bêta-bloquants aux patients atteints d'affections bronchospasmodiques. En raison de la sélectivité relative d'AG-Atenolol pour les récepteurs bêta<sub>1</sub>, on peut administrer l'aténolol en faisant preuve de prudence à des patients atteints d'affections bronchospasmodiques qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas d'autres traitements antihypertensifs. La sélectivité pour les récepteurs bêta<sub>1</sub> n'étant pas absolue, un bêta<sub>2</sub>-stimulant doit être administré en concomitance, et la dose la plus faible possible d'AG-Atenolol doit être utilisée. Malgré ces précautions, la fonction respiratoire de certains patients peut s'aggraver. Dans de pareils cas, le traitement par AG-Atenolol doit être arrêté.

## **Peau**

On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérosis conjonctival attribuables aux bêta-bloquants, y compris l'aténolol. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, une otite et une sérosité sclérosante est apparu lors de l'administration à long terme d'un bêta-bloquant adrénergique (le practolol). On n'a pas observé ce syndrome avec l'aténolol ni avec d'autres agents du même type. Cependant, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et doivent interrompre le traitement si elles surviennent.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 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 contrôlée et randomisée n'a été menée sur l'administration d'aténolol au cours du premier trimestre, et on ne peut exclure la possibilité de lésions fœtales. 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. En général, les β-bloquants entraînent une réduction de la perfusion placentaire, laquelle a été associée au retard de croissance, au décès intra-utérin, à l'avortement et au travail précoce.

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 AG-Atenolol lors de l'accouchement ou de l'allaitement risquent l'hypoglycémie et la bradycardie. AG-Atenolol ne doit pas être administré pendant la grossesse ou l'allaitement, à moins que son utilisation ne soit indispensable (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement](#)). AG-Atenolol ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

L'aténolol a produit une augmentation, liée à la dose, des résorptions embryofœtales chez la

rate à des doses égales ou supérieures à 50 mg / kg / jour, soit 25 fois ou plus la dose maximale recommandée chez l'humain.

### **7.1.2 Allaitement**

Chez l'humain, une accumulation significative d'aténolol se produit dans le lait des femmes qui allaitent. Les nouveau-nés de mères qui allaitent risquent l'hypoglycémie et la bradycardie. Si le traitement par AG-Atenolol est jugé essentiel, les mères doivent arrêter d'allaiter.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : Il n'y a pas d'expérience avec l'aténolol dans le traitement des groupes d'âge pédiatriques.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études cliniques sur l'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, la sélection 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 des baisses de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque ainsi que de la médication et des maladies concomitantes.

### **7.1.5 Origine ethnique**

L'aténolol semble être efficace et bien toléré dans la plupart des groupes ethniques, bien que la sensibilité au traitement soit peut-être un peu moins importante chez les patients noirs que chez les Caucasiens.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus sérieux qui ont été signalés sont l'insuffisance cardiaque congestive, le bloc auriculo-ventriculaire et le bronchospasme. Un bronchospasme peut survenir chez les patients atteints d'asthme bronchique ou présentant des antécédents de symptômes asthmatiques.

Les effets indésirables les plus fréquents qui se sont manifestés dans les essais cliniques où l'aténolol a été administré par voie orale à 2 500 patients sont les suivantes : bradycardie (3 %), étourdissements (3 %), vertige (2 %), fatigue (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (3 %).

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables survenant avec une incidence inférieure à 1 %, regroupés par système organique, sont les suivants :

**Cardiovasculaire** : Aggravation de l'insuffisance cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), bloc cardiaque, palpitations, allongement de l'intervalle P-R, douleurs thoraciques, sensation de tête légère, hypotension orthostatique qu'on peut associer à une syncope, phénomène de Raynaud, claudication intermittente ou aggravation de la claudication intermittente préexistante, douleurs aux jambes et froideur des extrémités et œdème.

**Système nerveux central** : Sensation d'évanouissement, ataxie, épuisement, léthargie, nervosité, dépression, somnolence, rêves d'apparence réelle, insomnie, paresthésie, céphalées, acouphène, changements d'humeur, troubles visuels, psychoses et hallucinations.

**Gastro-intestinal** : Constipation, anorexie, malaises abdominaux et troubles digestifs.

**Divers** : Éruptions cutanées, démangeaisons et / ou yeux secs, réactions cutanées psoriasiformes, exacerbation du psoriasis, diminution de la tolérance à l'exercice, alopecie, épistaxis, bouffées de chaleur, impuissance, baisse de la libido, sudation, douleurs corporelles généralisées, thrombocytopenie et purpura.

**Respiratoire** : Dyspnée, respiratoire sifflante, toux et bronchospasme.

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Après la mise en marché de l'aténolol, des cas de froideur des extrémités, de troubles gastro-intestinaux et de fatigue ont été couramment signalés. Les effets suivants ont été signalés comme ayant un rapport temporel avec l'utilisation du produit : 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 thrombocytopenie. De rares cas de toxicité hépatique, dont la cholestase intrahépatique, ont été observés. L'utilisation de l'aténolol, comme d'autres bêta-bloquants, a été associée au développement d'anticorps antinucléaires (ANA) et au syndrome du lupus.

Dans une étude de longue durée bien contrôlée portant sur 1 627 patients âgés atteints d'hypertension systolique, l'incidence de la sécheresse buccale a été nettement plus élevée chez les patients traités par l'aténolol (12,2 %).

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

**Allergique** : Laryngospasme, état de mal asthmatique et fièvre accompagnée de douleurs et de mal de gorge

**Cardiovasculaire** : Œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque, bouffées de chaleur et arrêt sinusal

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

**Dermatologique** : Dermate exfoliatrice

**Gastro-intestinal** : Thrombose de l'artère mésentérique et colite ischémique

**Hématologique** : Agranulocytose

**Ophtalmologique** : Vue brouillée, sensation de brûlure et sensation de grains de sable dans les yeux

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 2– Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Clonidine	T	Les bêta-bloquants peuvent exacerber l'hypertension réactionnelle pouvant résulter du retrait de la clonidine.	Si les deux médicaments sont co-administrés, il faut cesser l'administration du bêta-bloquant plusieurs jours avant l'arrêt de la clonidine.  En cas de remplacement de la clonidine par un traitement bêta- bloquant, avant d'administrer ce dernier, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine (Voir les renseignements thérapeutiques de la clonidine).
Résérpine ou guanéthidine	T	L'action antagoniste bêta-adrénergique de l'aténolol s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique.	Il faut suivre de très près les patients qui prennent des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la résérpine ou la guanéthidine.  AG-Atenolol ne doit pas être administré en association avec d'autres bêta-bloquants.
Antiarythmiques	T	Les antiarythmiques de la classe I (p. ex. disopyramide) et l'amiodarone pourraient potentialiser le temps de conduction auriculaire et	La prudence s'impose.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		provoquer un effet inotrope négatif.	
Bloqueurs des canaux calciques	T	<p>L'utilisation concomitante de bêta-bloquants et de bloqueurs des canaux calciques avec des effets inotropes négatifs peut entraîner une prolongation de la conduction S-A et A-V, particulièrement chez les patients qui présentent une fonction ventriculaire défectueuse ou des anomalies de la conduction ou un débit cardiaque diminué.</p> <p>Cela peut provoquer une hypotension grave, une bradycardie ou une insuffisance cardiaque.</p> <p>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.</p>	La prudence s'impose.
Glucosides digitaliques	T	Les glucosides digitaliques peuvent potentialiser la bradycardie attribuable au blocage des récepteurs bêta <sub>1</sub> .	La prudence s'impose.
Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens	T	L'emploi concomitant d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut affaiblir les effets antihypertensifs des bêta-bloquants.	La prudence s'impose.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Anesthésiques	T	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 l'aténolol accroît le potentiel hypotensif des agents anesthésiques.	Il importe donc d'avertir l'anesthésiste afin qu'il choisisse l'anesthésique présentant l'activité inotrope négative la plus faible possible (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires</a> ).
Fingolimod	T	L'emploi concomitant de fingolimod avec des bêta-bloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandée.	Si une telle administration concomitante est jugée nécessaire, on recommande une surveillance appropriée en début de traitement, c'est-à-dire au moins une surveillance pendant la nuit.

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

AG-Atenolol (aténolol) est un inhibiteur sélectif des récepteurs bêta<sub>1</sub>-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 bêta<sub>1</sub> résident dans l'énantiomère S(-). La sélectivité pour les récepteurs bêta<sub>1</sub> diminue avec l'augmentation de la dose.

Le mécanisme derrière l'effet antihypertensif n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant intervenir dans ce processus, on compte :

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

Le mode d'action de l'effet anti-angineux est également incertain. Un facteur important pourrait être la réduction des besoins en oxygène du myocarde en bloquant 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.

## **10.2 Pharmacodynamie**

Chez l'humain, l'aténolol réduit les augmentations de la fréquence cardiaque dues à l'isoprotérénol et à l'effort dans l'intervalle de doses de 50 à 200 mg. À une dose orale de 100 mg, les effets bêta<sub>1</sub>- bloquants persistent pendant au moins 24 heures; l'augmentation de la fréquence cardiaque due à l'effort est atténuée d'environ 32 % au bout de 2 heures, et de 13 % au bout de 24 heures après l'administration. Le logarithme de la concentration plasmatique d'aténolol est corrélé avec le degré de blocage des récepteurs bêta<sub>1</sub>, mais pas avec l'effet antihypertenseur.

## **10.3 Pharmacocinétique**

### **Absorption :**

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.

### **Distribution :**

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'intervalle de doses de 50 à 400 mg, et 6 à 16 % de l'aténolol est lié aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes d'aténolol étaient de 300 et de 700 nanogrammes / 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.

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.

L'aténolol passe dans le lait maternel et traverse la barrière placentaire; le rapport sang maternel / sang ombilical étant d'environ 1.

### **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.

#### **Élimination :**

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

L'aténolol est éliminé principalement par voie rénale, surtout par filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination normale peut augmenter dans les cas d'insuffisance rénale grave, mais il n'y a pas d'accumulation significative chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 35 mL / min. Il est recommandé de réduire la dose orale chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 35 mL / min (voir [4 POSOLOGIE et ADMINISTRATION](#)).

Plus de 85 % de la dose intraveineuse est éliminée dans l'urine en 24 heures.

### **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver les comprimés d'AG-Atenolol à une température entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Non applicable.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

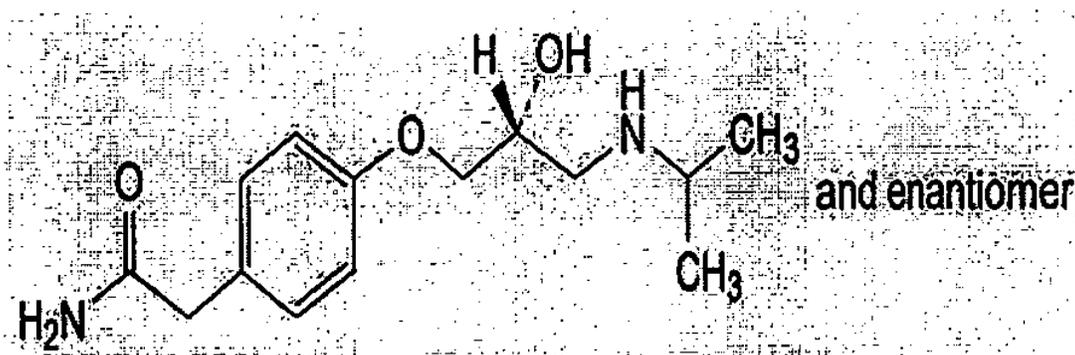
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Aténolol

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

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

Formule de structure :



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 logarithmique (octanol / eau) est de 0,23. Le produit est facilement soluble dans une solution de HCl 1N (300 mg / mL à 25 °C). Le point de fusion de l'aténolol se situe entre 152,0 et 155,0 °C.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.2 Résultats de l'étude

##### *Effets sur le système cardiovasculaire*

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 % 24 heures après l'administration. La suppression maximale de la réponse de la tension artérielle systolique à l'effort s'élevait à 21 % quatre heures après l'administration.

##### *Effets sur l'activité de la rénine plasmatique*

Des études effectuées chez des patients hypertendus ont démontré que l'effet antihypertensif de l'aténolol s'accompagne d'une diminution de l'activité de la rénine plasmatique.

##### *Effets sur la fonction respiratoire*

On a évalué, chez dix sujets atteints d'asthme labile, les effets d'une dose unique de 100 mg d'aténolol sur le volume expiratoire maximum / seconde (VEMS) et sur la résistance à l'écoulement gazeux dans les voies aériennes (RVA). 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 bêta-bloquants non sélectifs. L'aténolol a entraîné une diminution moindre du VEMS que les agents non sélectifs et n'a pas inhibé l'effet bronchodilatateur consécutif à l'administration d'isoprénaline. La diminution du VEMS a été de 8 à 9 %. D'autres études menées chez des asthmatiques ont révélé des diminutions similaires avec l'aténolol. Les comparaisons dose-effet réalisées avec des agents cardiosélectifs ont montré une chute des valeurs du VEMS aux doses plus élevées, indiquant un certain effet de blocage des récepteurs bêta<sub>2</sub>.

### **Effets sur le métabolisme**

Des études menées auprès de 12 patients diabétiques ont montré que l'aténolol ne potentialise pas les effets hypoglycémisants de l'insuline.

### **14.3 Études de biodisponibilité comparatives**

Une étude randomisée, croisée avec permutation, à dose unique, ayant pour but d'établir la biodisponibilité d'AG-Atenolol en comprimés de 100 mg (Angita Pharma Inc.) par rapport à P<sup>r</sup>TENORMIN<sup>MD</sup> en comprimés de 100 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée auprès d'adultes de sexe masculin, à jeun et en bonne santé. Les données de biodisponibilité comparatives provenant des 27 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES**

Aténolol (1 x 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	6265,83 6495,06 (27,37)	5770,79 5937,46 (23,89)	108,6	97,9 – 120,4
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	6516,17 6730,78 (26,58)	6083,19 6227,51 (21,57)	107,1	97,9 – 117,2
C <sub>max</sub> (ng /mL)	714,50 750,61 (31,58)	667,67 688,70 (24,85)	107,0	95,9 – 119,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,81 (33,10)	3,26 (24,51)		
T <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	5,99 (13,24)	5,94 (13,69)		

<sup>1</sup> AG-Atenolol (aténolol) comprimés, 100 mg (Angita Pharma Inc.)

<sup>2</sup> PrTENORMIN<sup>MD</sup> (aténolol) comprimés, 100 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :**

### Toxicité aiguë

Espèce animale	Sexe	Concentration	Voie	DL <sub>50</sub> (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	Mâle	21,3 % (3)	Orale	4960
Rat	Femelle	21,3 % (3)	Orale	6600
Rat	M/F	1,0 à 4,0 % (2)	i.v.	50 à 60
Rat	Mâle	0,5 % (2)	i.v.	129 (± 25)
Rat	Femelle	0,5 % (2)	i.v.	114 (± 30)
Singe rhésus	M/F	variable (1)	Orale	> 6000

1) En suspension

2) En solution

3) En 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 d'une heure et certains des effets ont subsisté pendant 48 heures; les rats survivants semblaient revenus à la normale en moins de 72 heures.

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

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 fréquence respiratoire. Les singes survivants semblaient revenus à la normale en moins de 24 heures.

### Toxicité subaiguë

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

### Toxicité chronique

Espèce animale	Sexe	Dose			Voie	Durée		Effet
		M	F	mg/kg/jour		Voie	(mois)	
Rat	Alderley PK. Souche 1	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'ÉCG. 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.	

### Cancérogénicité :

L'aténolol a été administré par la nourriture 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 l'alimentation témoin. On a administré du 2-AAF à un quatrième groupe servant de témoin positif; un cinquième groupe était le témoin négatif. Dans cette étude, on a noté un retard dans le gain pondéral. On n'a relevé aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de la mortalité, du nombre d'animaux porteurs de tumeurs, du nombre de tumeurs par animal ou du nombre total de tumeurs chez les animaux traités et chez les animaux servant de témoin négatif.

Deux études ont été menées chez des rats Alderley Park de souche 1. Dans la première étude, on a utilisé des doses de 150 et de 300 mg / kg / jour pendant une période de 18 mois, suivies d'un temps d'observation de 6 mois avec l'alimentation témoin. Au cours de la deuxième étude, d'une durée de 24 mois, on a utilisé des doses de 75, 150 et 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 pouvoir cancérogène.

#### **Pouvoir mutagène :**

L'aténolol était négatif au test de létalité dominante chez la souris, au test cytogénétique *in vivo* chez le hamster chinois et au test de mutation inverse de *Salmonella Amery* (test d'Ames), avec ou sans activation métabolique.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Aucune malformation due à l'aténolol n'a été constatée lorsque cet agent était administré à des doses orales atteignant 200 mg / kg / jour, du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation chez la rate, ou à des doses atteignant 25 mg / kg / jour du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour après la parturition.

#### **Toxicologie spéciale :**

Des études de longue durée sur des animaux ont révélé une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner (glandes duodénales) chez le chien, mâle ou femelle, pour toutes les concentrations d'aténolol mises à l'essai (dose initiale fixée à 15 mg / kg / jour, soit 7,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) et un accroissement du nombre 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 chez l'humain).

#### **Effets sur le système cardiovasculaire**

Chez le chat anesthésié, l'aténolol administration par perfusion réduit la réaction chronotrope à l'isoprotérénol et s'oppose à la stimulation du nerf cardiaque droit du sympathique.

Chez le chien anesthésié, l'aténolol à raison de 0,03 mg / kg par voie i.v. abaisse de 22 % la fréquence cardiaque, de 16 % la force contractile du myocarde et de 11 % la tension artérielle diastolique.

Les études chez le rat ont révélé que l'aténolol est dépourvu d'activité sympathomimétique

intrinsèque.

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

Chez le chien anesthésié, l'aténolol (5 à 20 mg / kg par voie i.v.) n'a pas agi sur la tachycardie ventriculaire provoquée par des concentrations toxiques d'ouabaïne. Une dose de 0,2 mg / kg par voie i.v. administrée à des chiens ayant subi une ligature des artères coronaires a contrecarré l'effet arythmique de l'adrénaline au quatrième jour après la ligature (alors que le rythme cardiaque était surtout sinusal).

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

<sup>Pr</sup>TENORMIN<sup>MD</sup> (comprimés d'aténolol, 50 et 100 mg), numéro de contrôle : 270737, monographie de produit, Searchlight Pharma Inc, 31 MAI 2023

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **AG-Atenolol**

#### Comprimés d'aténolol

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

#### Mises en garde et précautions importantes

Vous devez suivre les instructions de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire et d'arrêter votre dose avec précaution et en toute sécurité. Si vous avez des douleurs à la poitrine (angine de poitrine) et que vous arrêtez soudainement de prendre AG-Atenolol, vous pouvez ressentir des effets secondaires graves, notamment :

- aggravation des douleurs thoraciques (angine de poitrine);
- réduction du flux sanguin vers le cœur;
- crise cardiaque; et / ou
- battements et rythmes cardiaques irréguliers.

Vous devriez parler à votre professionnel de la santé avant d'arrêter ou de diminuer votre dose d'AG-Atenolol. Il peut vous être demandé de limiter votre activité physique et/ou de rétablir temporairement votre dose précédente.

#### Pour quoi AG-Atenolol est-il utilisé?

AG-Atenolol est utilisé chez les adultes (18 ans et plus) pour :

- traiter la haute pression (ce qu'on appelle aussi hypertension) avec ou sans d'autres médicaments; et
- gérer la douleur thoracique à long terme (ce qu'on appelle aussi angine de poitrine).

#### Comment AG-Atenolol agit-il?

AG-Atenolol appartient à un groupe de médicaments appelés « bêta-bloquants ». Il fait battre votre cœur plus lentement et avec moins de force. Ce médicament ne guérit pas votre maladie, mais aide plutôt à la maîtriser.

#### Quels sont les ingrédients d'AG-Atenolol?

Ingrédient médicinal : aténolol.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, carbonate de magnésium lourd, dioxyde de

silicium colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropyl méthylcellulose, lauryl sulfate de sodium, poly(éthylène glycol) 6000, stéarate de magnésium et talc purifié.

**AG-Atenolol est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 50 mg et 100 mg

**Ne prenez pas AG-Atenolol si :**

- vous êtes allergique à l'aténolol ou à l'un des autres ingrédients contenus dans AG-Atenolol.
- vos battements cardiaques sont lents.
- on vous a dit que vous aviez un bloc cardiaque du deuxième ou du troisième degré (un type de battements et de rythme cardiaques irréguliers).
- 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).

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

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

- avez des antécédents de problèmes cardiaques.
- êtes atteint d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires (comme la bronchite ou l'emphysème).
- avez des problèmes de thyroïde.
- avez des problèmes rénaux.
- avez des problèmes de circulation.
- êtes atteint de diabète et prenez des médicaments pour maîtriser votre glycémie.

- 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.
- avez fait des réactions allergiques ou vous avez des allergies.
- êtes enceinte, vous essayez de l'être ou vous avez l'intention de devenir enceinte. L'emploi d'AG-Atenolol 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.
- allaitez ou envisagez d'allaiter. Vous ne devez pas allaiter lorsque vous prenez AG-Atenolol.
- **allez subir une chirurgie ou une intervention chirurgicale.** De plus, informez le personnel médical de l'opération ou de la chirurgie et en particulier l'anesthésiste que vous prenez AG-Atenolol.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

**Conduite et utilisation de machines :** AG-Atenolol peut provoquer des étourdissements ou de la fatigue. Avant d'effectuer des tâches nécessitant une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à AG-Atenolol.

**Rythme cardiaque :** Vous remarquerez peut-être que votre pouls ralentit lorsque vous prenez AG-Atenolol. C'est normal, mais si cela vous inquiète, veuillez en parler à votre professionnel de la santé.

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

#### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AG-Atenolol :**

- médicaments utilisés pour abaisser la pression artérielle ou traiter l'angine de poitrine :
  - bêta-bloquants (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 AG-Atenolol :**

Prenez AG-Atenolol :

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

Votre médecin pourrait ajouter un autre médicament comme un diurétique (pilule qui élimine l'eau) et / ou un vasodilatateur que vous prendrez avec AG-Atenolol pour traiter votre haute pression.

Si vous avez l'impression que l'effet d'AG-Atenolol est trop fort ou trop faible, consultez votre professionnel de la santé aussitôt que possible.

**Ne cessez pas** de prendre AG-Atenolol et ne changez pas votre dose sans consulter votre professionnel de la santé. Cela peut être dangereux. Si vous arrêtez soudainement de prendre AG-Atenolol, cela pourrait provoquer des douleurs thoraciques ou une crise cardiaque. Si votre professionnel de la santé décide que vous devez cesser de prendre AG-Atenolol, votre dose peut être réduite de sorte que vous utiliserez de moins en moins de médicament avant d'arrêter complètement de le prendre.

#### **Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé décidera de la quantité d'AG-Atenolol que vous devez prendre chaque jour en fonction de votre état. La dose habituelle est la suivante :

- **Pression artérielle élevée :** 50 mg à 100 mg, prise une fois par jour.
- **Douleurs thoraciques :** 50 mg à 100 mg, prise une fois par jour. Jusqu'à 200 mg par jour peuvent être nécessaire chez certains adultes.

#### **Surdosage :**

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

#### **Dose oubliée :**

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne prenez **pas** deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AG-Atenolol?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AG-Atenolol. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez 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
- troubles du sommeil
- vertiges

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Bradycardie</b> (rythme cardiaque anormalement lent) : diminution de la fréquence cardiaque qui provoque des étourdissements ou une perte de connaissance.		√	
<b>Douleurs thoraciques</b>			√
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : rash, urticaire, gonflement des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge ou du cou, difficulté à respirer, difficulté à parler, difficulté à avaler, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, sensation de mal au ventre ou vomissements.			√
<b>RARE</b>			
<b>Bronchospasme</b> (lorsqu'il y a un rétrécissement soudain des voies respiratoires) : difficulté à respirer avec respiration sifflante ou toux.		√	
<b>Insuffisance cardiaque congestive</b> (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue, faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
l'exercice.			
<b>Dépression</b> (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficultés à dormir, sommeil excessif, changements d'appétit ou de poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, familiales, des rassemblements et des activités avec des amis, diminution de la libido (activité sexuelle) ou pensées de mort ou de suicide.		✓	
<b>Œdème</b> : gonflement inhabituel des bras, des mains, des jambes, des pieds et des chevilles, du visage ou des voies respiratoires.		✓	
<b>Troubles de la conduction cardiaque</b> : sensation de tête légère, étourdissements ou perte de connaissance, sensation que votre cœur saute des battements, douleurs thoraciques, nausées, difficulté à respirer, essoufflement ou fatigue.			✓
<b>Hypotension</b> (pression artérielle basse) : étourdissements ou sensation de tête légère entraînant un évanouissement, vision floue, nausées, vomissements ou fatigue (peuvent se produire lors d'un changement de position, par exemple, en passant d'une position couchée ou assise à debout).		✓	
<b>Battements cardiaques irréguliers (impression de sauter des battements) ou palpitations cardiaques</b>		✓	
<b>Troubles de la mémoire</b>		✓	
<b>Essoufflement</b>		✓	
<b>Réactions cutanées</b> : rash, démangeaisons, bouffées vasomotrices, plaques rouges de la peau recouvertes d'épaisses écailles argentées, peau sèche craquelée pouvant saigner, brûlure ou douleur.	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
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 des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C). Protéger de la lumière et de l'humidité. Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur l'emballage. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir davantage au sujet d'AG-Atenolol, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-450-449-9272.

*Ces informations sont à jour jusqu'à la date de la dernière révision indiquée ci-dessous, mais des informations plus récentes peuvent être disponibles auprès du fabricant.*

Ce feuillet a été préparée par  
Angita Pharma Inc.  
1310 rue Nobel  
Boucherville, Québec  
J4B 5H3, Canada  
Dernière révision : 14 mai 2024