

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

<sup>Pr</sup> **AA-ATENIDONE**

Comprimés d'aténolol et de chlorthalidone

Comprimés, 50/25 mg et 100/25 mg, administration orale

USP

Agent Antihypertenseur

AA Pharma Inc.  
1165 Creditstone Road unité 1  
Vaughan (Ontario)  
L4K 4N7  
[www.aapharma.ca/fr](http://www.aapharma.ca/fr)

Date d'approbation initiale :  
12 août 2004

Date de révision :  
01 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283834

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>	2023-01
<a href="#">3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</a>	2024-08
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	2024-08
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	2023-05
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement</a>	2023-05
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées</a>	2024-08
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.5 Origine ethnique</a>	2024-08

## TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES .....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	4
<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.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</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.....	15
7.1.1	Femmes enceintes.....	15
7.1.2	Allaitement.....	16
7.1.3	Enfants.....	17
7.1.4	Personnes âgées.....	17
7.1.5	Origine ethnique.....	17
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>17</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	20
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	20
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	21
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>22</b>
9.3	Interactions médicament-comportement.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliment.....	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	30
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	30
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>30</b>
10.1	Mode d'action.....	30
10.2	Pharmacodynamie.....	31
10.3	Pharmacocinétique.....	32
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>35</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>35</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>36</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>37</b>
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	37
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>39</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>39</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>44</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>45</b>

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

### 1 INDICATIONS

AA-ATENIDONE (comprimés d'aténolol et de chlorthalidone) est indiqué pour :

- Le traitement de l'hypertension chez les patients pour qui le traitement combiné avec aténolol et chlorthalidone est requis.

Cette association fixe n'est pas indiquée pour amorcer le traitement de l'hypertension. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité d'AA-ATENIDONE chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. Voir [7.1.3 Enfants](#).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les données d'études cliniques et l'expérience acquise indiquent que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

AA-ATENIDONE (aténolol et chlorthalidone) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité connue à l'aténolol, à la chlorthalidone ou à des médicaments dérivés des sulfamides, ou à l'un des autres ingrédients contenus dans la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant; pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Bradycardie sinusale ou bradycardie d'origines diverses.
- Bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du deuxième ou du troisième degré.
- Maladie du sinus.
- Insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire.
- Insuffisance cardiaque non maîtrisée.
- Choc cardiogénique.
- Hypotension.
- Troubles artériels périphériques graves.
- Utilisation d'anesthésiques qui provoquent une dépression myocardique.
- Phéochromocytome en l'absence de blocage des récepteurs alpha.

- Acidose métabolique.
- Anurie; insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min); insuffisance hépatique grave; hypokaliémie réfractaire ou affections entraînant une perte de potassium accrue; hyponatrémie; hypercalcémie; hyperuricémie (antécédents de goutte ou de calculs d'acide urique); maladie d'Addison non traitée; traitement concomitant par le lithium.
- Grossesse. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)
- Allaitement. Voir [7.1.2 Allaitement](#)

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

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Cessation brusque du traitement par AA-ATENIDONE

Les patients atteints d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute cessation brusque du traitement par AA-ATENIDONE. On a signalé des exacerbations graves de l'angine de poitrine, des infarctus du myocarde et des arythmies ventriculaires chez des patients angineux après cessation brusque du traitement par bêtabloquants. Ces deux dernières complications peuvent se manifester avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on décide de mettre fin au traitement par AA-ATENIDONE chez des patients atteints d'angine de poitrine, il faut cesser d'administrer le médicament et le remplacer immédiatement par l'aténolol et un diurétique administrés séparément, de façon que l'on puisse graduellement réduire, pendant environ deux semaines, la dose d'aténolol, tout en maintenant la dose du diurétique. On doit garder la même fréquence d'administration pour les deux médicaments. Les patients doivent être surveillés attentivement et conseillés de limiter l'activité physique au minimum.

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- La posologie de chacun des composants doit être déterminée séparément pour chaque patient. Lorsque l'association fixe d'AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) fournit la posologie appropriée, on peut la prescrire pour un traitement d'entretien.

- Cependant, lorsqu'on veut procéder à un ajustement ultérieur de la posologie, il est préférable d'utiliser de nouveau chaque principe actif individuellement. Le traitement de l'hypertension n'est pas statique; il doit être réévalué au fur et à mesure de l'évolution de l'état de chaque patient.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Un comprimé AA-ATENIDONE une fois par jour permet d'administrer jusqu'à 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone.

S'il est nécessaire d'abaisser davantage la tension artérielle, on peut ajouter un autre antihypertenseur.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose des composants doit être soigneusement déterminée pour chaque cas particulier. On trouvera les recommandations pour les ajustements posologiques de l'aténolol et de la chlorthalidone dans leurs monographies respectives dans les cas de néphropathie.

Si l'ajustement posologique est nécessaire durant le traitement d'entretien, il est conseillé de prescrire chaque composant séparément.

#### Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants. Voir [7.1.3 Enfants](#).

#### 4.4 Administration

Prendre un comprimés d'AA-ATENIDONE entier avec un verre d'eau à la même heure chaque jour.

#### 4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante selon le schéma posologique établi. Ne pas doubler la dose.

### 5 SURDOSAGE

Les informations disponibles sur le surdosage par AA-ATENIDONE chez l'humain sont limitées.

**Aténolol** : Des cas de surdosage d'aténolol ont été signalés et des patients ont survécu à des doses pouvant aller jusqu'à 5 g. Un décès a été signalé dans le cas d'un homme qui aurait pris, en peu de temps, une dose pouvant atteindre 10 g.

Les symptômes prédominants signalés à la suite d'un surdosage 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 bêtabloquant 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

importe d'accorder une attention spéciale à la déshydratation, au déséquilibre électrolytique et à l'hypotension en prenant les mesures appropriées.

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

BRADYCARDIE :	Atropine à 1 à 2 mg par voie intraveineuse (i.v.). En l'absence de réponse au bloc vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence. Dans les cas réfractaires, il peut être indiqué d'avoir recours à un stimulateur cardiaque transveineux. On a signalé que l'administration d'un bolus i.v. de 10 mg de glucagon s'est 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 : (deuxième ou troisième 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 :	Bêta <sub>2</sub> -stimulant, comme l'isoprotérénol, la terbutaline et/ou l'aminophylline i.v.
HYPOGLYCÉMIE :	Glucose par voie intraveineuse.
PERTURBATION DE L'ÉQUILIBRE ÉLECTROLYTIQUE :	Surveiller les concentrations des électrolytes sériques et la fonction rénale.  Instaurer des mesures pour maintenir l'hydratation et les taux d'électrolytes.

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

**Chlorthalidone** : les symptômes d'une surdose de chlorthalidone comprennent des nausées, une faiblesse, des étourdissements, de la somnolence, une hypovolémie, une hypotension et des troubles électrolytiques associés à des arythmies cardiaques et à des spasmes musculaires.

Traitement : Il n'existe pas d'antidote spécifique. Induire des vomissements ou pratiquer un lavage gastrique et administrer du charbon actif pour réduire l'absorption. Une perfusion saline de dextrose avec chlorure de potassium peut être administrée, si nécessaire, avec précaution.

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	Comprimé, 50/25 contient 50 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone, 100/25 contient 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone	Cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

AA-ATENIDONE à 50/25 mg : comprimés blancs, ronds et biconvexes portant l'inscription « 50 » sur « 25 » d'un côté et l'inscription « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

AA-ATENIDONE à 100/25 mg : comprimés blancs, ronds et biconvexes portant l'inscription « 100 » sur « 25 » d'un côté et l'inscription « APO » de l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Cancérogénèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#).

### Cardiovasculaire

Un schéma posologique prudent de chlorthalidone doit être adopté chez les patients atteints

d'artériosclérose coronarienne sévère.

L'administration concomitante de chlorthalidone et de digitaliques requiert de la prudence. Les électrolytes et les taux de digitaliques doivent être surveillés de près. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de digitaline/chlorthalidone ou de fournir un supplément de potassium. Les troubles électrolytiques induits par les diurétiques thiazidiques, c'est-à-dire l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité des digitaliques, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.

### ***Insuffisance cardiaque***

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un élément vital pour le maintien de la fonction circulatoire dans l'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition engendrée par un bêtabloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi la possibilité d'apparition d'une insuffisance cardiaque. 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. The effects of beta-blockers and digitalis are additive in depressing A-V conduction. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde par un bêtabloquant pendant un certain temps peut parfois mener à l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, au premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque imminente, on procédera à une digitalisation complète et/ou on administrera un diurétique supplémentaire tout en surveillant attentivement la réaction du patient. Si l'insuffisance cardiaque persiste, malgré une digitalisation appropriée, il faut immédiatement cesser le traitement par l'AA-ATENIDONE et continuer l'administration du diurétique (voir [3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

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

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

### ***Troubles artériels périphériques***

L'aténolol contenu dans AA-ATENIDONE peut aggraver des troubles circulatoires artériels périphériques moins graves. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

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

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

### ***Bradycardie sinusale***

Par suite de l'administration d'aténolol, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs bêta<sub>1</sub>-

adrénergiques; il faut alors réduire la dose.

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

Risques professionnels : Considérant que la somnolence et une altération du temps de réaction du patient sont des effets secondaires possibles de la chlorthalidone, en particulier au début du traitement, les patients doivent être mis en garde sur les dangers possibles liés à l'utilisation de machines ou à la conduite de véhicules à moteur.

### **Endocrinien/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'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 protidique sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

Diabète et patients sujets à l'hypoglycémie : AA-ATENIDONE 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 des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires (p. ex. la tachycardie) et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë. La chlorthalidone peut entraîner une augmentation ou une diminution des doses d'insuline nécessaires aux personnes diabétiques, ou encore laisser ces doses inchangées. Le diabète latent peut devenir manifeste au cours d'un traitement par la chlorthalidone. La chlorthalidone ne doit pas être utilisée en première intention pour un traitement à long terme chez les patients souffrant d'un diabète sucré manifeste, car la chlorthalidone peut altérer la tolérance au glucose. Des augmentations de la glycémie peuvent se produire. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée dans la phase initiale du traitement et, en cas de traitement prolongé, des tests de glucosurie doivent être effectués à intervalles réguliers.

AA-ATENIDONE doivent être administrés 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. Les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires (p. ex. la tachycardie) et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Hyperuricémie : Chez certains patients, le traitement par la chlorthalidone peut entraîner une hyperuricémie ou déclencher un accès de goutte. La chlorthalidone peut augmenter le taux d'acide urique sérique, mais des crises de goutte (chez les patients prédisposés) sont rarement observées au cours d'un traitement chronique. Dans les cas où une élévation prolongée et significative des concentrations sanguines d'acide urique est considérée comme potentiellement délétère, l'utilisation concomitante d'un agent uricosurique est efficace pour inverser l'hyperuricémie sans perte de l'activité diurétique et/ou antihypertensive.

**Hypercholestérolémie** Des augmentations légères et partiellement réversibles des concentrations plasmatiques de cholestérol total, de triglycérides, ou de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité ont été signalées pendant un traitement prolongé par des thiazidiques et des diurétiques apparentés aux thiazidiques. La pertinence clinique de ces résultats est équivoque. La chlorthalidone ne devrait pas être utilisée comme médicament de première intention pour le traitement à long terme des patients atteints d'hypercholestérolémie. Si la chlorthalidone doit être utilisée, les lipides sériques doivent être vérifiés régulièrement. Le retrait de la chlorthalidone doit être envisagé si les taux lipidiques augmentent.

Des modifications pathologiques des glandes parathyroïdes, avec hypercalcémie et hypophosphatémie, ont été observées chez quelques patients recevant un traitement thiazidique prolongé. Les complications fréquentes de l'hyperparathyroïdisme, comme la lithiase rénale, la résorption osseuse et l'ulcère peptique, n'ont pas été observées. Arrêter les thiazides et leurs analogues avant de mener des tests de la fonction parathyroïdienne.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

**Insuffisance hépatique** : Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou d'une hépatopathie évolutive, la prudence est de mise, car même une altération mineure de l'équilibre hydroélectrolytique ou de l'ammoniaque sérique peut déclencher un coma hépatique. Une encéphalopathie hépatique, se manifestant par des tremblements, de la confusion et un coma, a été signalée en association avec les diurétiques, y compris la chlorthalidone.

### **Immunitaire**

**Lupus érythémateux disséminé** : La possibilité d'une exacerbation ou d'une activation du lupus érythémateux disséminé a été signalée avec les diurétiques thiazidiques, dont la structure est apparentée à celle de la chlorthalidone. Toutefois, aucun cas de lupus érythémateux disséminé n'a été signalé après l'administration de chlorthalidone.

**Anaphylaxie - Épinéphrine et bêtabloquants** : Il peut être plus difficile de traiter une réaction de type allergique chez des patients sous bêtabloquants. Chez ceux-ci, en effet, la réaction peut être plus grave par suite des effets pharmacologiques des bêtabloquants et de troubles liquidiens. On doit administrer l'épinéphrine avec prudence, car elle pourrait 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 solutions de rechange au traitement par l'épinéphrine à fortes doses comprennent un traitement de soutien vigoureux (p. ex. l'administration de liquides) et l'utilisation de bêta-agonistes tels que le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour maîtriser le bronchospasme, et la norépinéphrine par voie parentérale pour corriger l'hypotension.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

État liquidien et électrolytes sériques : Les patients recevant de la chlorthalidone et ses analogues doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe clinique de déséquilibre hydrique et électrolytique. La chlorthalidone étant un diurétique, une dose trop élevée peut entraîner une déplétion volumique sévère. Les taux sériques de sodium, de potassium, de chlorure et de calcium doivent être vérifiés périodiquement afin de détecter d'éventuels troubles électrolytiques. Les signes ou symptômes d'alerte d'un déséquilibre hydro-électrolytique comprennent la sécheresse de la bouche, la soif, la faiblesse, la léthargie, la somnolence, l'agitation, les douleurs ou crampes musculaires, la fatigue musculaire, l'hypotension, l'oligurie, la tachycardie, les arythmies cardiaques ou les modifications correspondantes de l'ECG et les troubles gastro-intestinaux tels que les nausées et les vomissements.

Une surveillance étroite de l'état hydrique et des électrolytes sériques est particulièrement indiquée chez les patients âgés, les patients recevant des préparations digitaliques pour l'insuffisance cardiaque, ceux qui suivent un régime anormal (pauvre en potassium), les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux, vomissant excessivement ou recevant des fluides parentéraux, les patients souffrant d'ascite due à une cirrhose du foie et les patients souffrant d'œdème dû à un syndrome néphrotique. Dans ce dernier cas, la chlorthalidone ne doit être utilisée que sous contrôle étroit chez les patients normokaliémiques ne présentant aucun signe de déplétion volumique ou d'hypoalbuminémie sévère.

Une hypokaliémie peut survenir, particulièrement dans les cas de forte diurèse, de cirrhose grave ou pendant l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'ACTH. Un apport électrolytique oral inadéquat contribue également à l'hypokaliémie. Celle-ci peut déclencher ou amplifier les effets cardiotoxiques de la digitale (p. ex. augmentation de l'irritabilité ventriculaire). On peut éviter ou traiter l'hypokaliémie en prescrivant des suppléments potassiques, des diurétiques d'épargne potassique ou des aliments à forte teneur en potassium.

Comme pour les diurétiques thiazidiques, la kaliurèse induite par la chlorthalidone dépend de la dose et il existe une variabilité interindividuelle en ampleur. Avec une dose de chlorthalidone à 25 mg/jour, la concentration sérique de potassium diminue en moyenne de 0,5 mmol/L. Si un traitement chronique à la chlorthalidone est envisagé, les concentrations de potassium sérique doivent être déterminées dans un premier temps, puis 3 à 4 semaines plus tard. Si, par la suite, l'équilibre potassique n'est plus perturbé, les concentrations doivent être évaluées tous les 4 à 6 mois. Les affections qui peuvent altérer l'équilibre potassique (en particulier en présence d'une diurèse rapide) comprennent : vomissements, diarrhée, malnutrition, modification de la fonction rénale (par exemple, néphrose), cirrhose du foie, hyperaldostéronisme ou utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'ACTH.

L'administration concomitante titrée d'un sel de potassium oral (par exemple, KCl) peut être envisagée chez les patients : recevant de la digitaline ; présentant des signes de maladie coronarienne (à moins qu'ils ne reçoivent également un inhibiteur de l'ECA) ; sur de fortes

doses d'un agoniste bêta-adrénergique ; dont les concentrations plasmatiques en potassium sont inférieures à 3,0 mmol/L. Un traitement combiné composé de chlorthalidone et d'un sel de potassium ou d'un diurétique d'épargne potassique doit être évité chez les patients recevant également des inhibiteurs de l'ECA. Voir [9.4 Interactions médicamenteuses, inhibiteurs de l'ECA](#).

Si les préparations orales de potassium ne sont pas tolérées, la chlorthalidone peut être associée à un diurétique d'épargne potassique (par exemple, le triamtèrene).

Les régimes trop stricts à faible teneur en sel doivent être évités. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, débilité, désorientation progressive, apathie), a été observée dans des cas isolés.

En cas d'alcalose hypochlorémique ou d'hyponatrémie, envisager un traitement approprié. La restriction d'eau plutôt que le remplacement réel du sel peut être considérée comme un traitement approprié de tout déficit en chlorure, sauf dans de rares cas où l'hyponatrémie met la vie en danger.

Taux de magnésium : les patients recevant des doses relativement élevées de thiazidiques ou de leurs analogues peuvent développer une hypomagnésémie accompagnée de signes et symptômes tels que nervosité, spasmes musculaires et arythmies cardiaques.

Toute carence en chlorure durant le traitement à la chlorthalidone est généralement mineure et ne nécessite ordinairement pas de traitement spécifique, sauf dans des cas très particuliers (comme des maladies hépatiques ou rénales). Une hyponatrémie de dilution peut se produire chez les patients présentant un œdème par temps chaud; le traitement consiste en une restriction hydrique plutôt qu'en l'administration de sel, sauf en de rares cas lorsque l'hyponatrémie menace la vie du patient. En cas de réelle carence sodique, le remplacement approprié constitue le traitement de choix.

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

Le taux sérique de glucose pourrait augmenter avec une utilisation prolongée.

Les thiazidiques peuvent diminuer les taux d'iode lié aux protéines sans signe de perturbation thyroïdienne.

### **Neurologique**

Un schéma posologique de chlorthalidone doit être adopté chez les patients atteints d'artériosclérose cérébrale sévère

## Ophtalmologique

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé liés à la chlorthalidone : La chlorthalidone, un diurétique thiazidique, peut causer une réaction idiosyncrasique, entraînant un épanchement choroïdien, une myopie aiguë transitoire ou un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes, qui comprennent une diminution soudaine de l'acuité visuelle, une vision trouble ou une douleur oculaire, surviennent habituellement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement médicamenteux. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision.

Le premier traitement est l'arrêt du traitement par « **AA-ATENIDONE** » le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque d'apparition d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

## Considérations péri-opératoires

Intervention chirurgicale non urgente ou urgente : Chez la majorité des patients, il est déconseillé d'interrompre l'administration de bêtabloquants avant une intervention chirurgicale. Toutefois, il est recommandé de prendre des précautions spéciales pour l'administration d'AA-ATENIDONE avec certains anesthésiques comme ceux qui entraînent une dépression du myocarde. Si une dominance vagale se produit, on peut la traiter à l'aide d'atropine (1 à 2 mg i.v.).

Un certain nombre de patients traités par des bêtabloquants ont présenté une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a également signalé des difficultés à rétablir et à maintenir le rythme cardiaque.

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

Sujets relevant d'une sympathectomie : Le traitement par diurétiques thiazidiques doit être initié avec prudence chez les patients post-sympathectomie car les effets antihypertenseurs peuvent être renforcés.

## Rénal

Insuffisance rénale : Il faut prescrire AA-ATENIDONE avec prudence, car la chlorthalidone peut déclencher ou aggraver l'azotémie. En raison de la possibilité de progression des lésions rénales, une détermination périodique de l'urée et de la créatinine sérique est indiquée. En cas d'élévation de l'un ou l'autre paramètre, le traitement doit être interrompu. Comme les thiazidiques, la chlorthalidone peut perdre son efficacité diurétique lorsque le débit de filtration glomérulaire tombe en dessous de 30 mL/min, un point auquel un traitement par diurétiques de l'anse peut être plus approprié. Des effets cumulatifs peuvent apparaître, car les deux

composants d'AA-ATENIDONE sont éliminés par le rein. Si une insuffisance rénale évolutive se manifeste, on doit cesser d'administrer AA-ATENIDONE. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

### **Respiratoire**

Affections bronchospasmodiques : Il est préférable de ne pas administrer de bêtabloquants aux patients atteints d'affections bronchospasmodiques. En raison de la sélectivité relative de l'aténolol pour les récepteurs 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 la plus faible dose possible d'aténolol doit être utilisée. Malgré ces précautions, la fonction respiratoire de certains patients peut s'aggraver. Dans pareils cas, le traitement par AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) doit être arrêté.

### **Sensibilité/résistance**

Réactions d'hypersensibilité : Chez les patients recevant de la chlorthalidone, des réactions de sensibilité peuvent se produire avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

### **Peau**

Syndrome oculomucocutané : On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérosis conjonctival attribuables aux bêtabloquants, y compris l'aténolol. Un syndrome grave (le syndrome oculomucocutané), dont les signes comprennent une conjonctivite sèche, des éruptions psoriasiformes, des otites et des sérites sclérosantes, est survenu pendant un traitement prolongé par un bêtabloquant (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, le cas échéant, ils doivent arrêter le traitement par AA-ATENIDONE.

Photosensibilité : L'exposition prolongée au soleil n'est pas recommandée pendant le traitement par la chlorthalidone en raison du risque de survenue de symptômes de photosensibilité.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

La prise d'AA-ATENIDONE est contre-indiquée durant la grossesse.

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

Aucune étude contrôlée à répartition aléatoire n'a été menée sur l'administration d'aténolol au cours du premier trimestre et on ne peut exclure la possibilité de lésions fœtales.

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-bloqueurs réduisent la perfusion placentaire, ce qui a été associé à un retard de croissance, à des morts in

utero, à des fausses-couches et à un travail prématuré.

Les études menées chez les humains ont montré qu'il existe un passage transplacentaire de l'aténolol chez les femmes enceintes, avec des taux sériques de médicament égaux à ceux de 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 de l'aténolol lors de l'accouchement ou de l'allaitement risquent l'hypoglycémie et la bradycardie. L'aténolol ne doit être administré au cours de la grossesse ou à une femme qui allaite que si son utilisation est jugée essentielle. (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement](#)). L'aténolol ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bienfait potentiel justifie les risques possibles pour le fœtus.

L'aténolol a produit une augmentation (proportionnelle à la dose) des résorptions embryofœtales chez la rate à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour, soit 25 fois ou plus la dose maximale recommandée chez l'humain.

La chlorthalidone, comme d'autres diurétiques, peut entraîner une hypoperfusion placentaire. Comme ces médicaments n'empêchent ni ne modifient l'évolution de l'œdème, de la protéinurie et de l'hypertension dans la gestose (prééclampsie), ils ne doivent pas être utilisés pour traiter l'hypertension chez les femmes enceintes. Les diurétiques thiazidiques traversent le placenta et sont décelables dans le sang du cordon ombilical. La chlorthalidone traverse la barrière placentaire et apparaît dans le sang du cordon. Les concentrations dans le sang total du fœtus étaient d'environ 15 % de celles trouvées dans le sang maternel des mères recevant 50 mg de chlorthalidone par jour avant et après l'accouchement. La concentration dans le liquide amniotique est d'environ 4 % des taux sanguins maternels. L'utilisation de la chlorthalidone en cours de grossesse est susceptible de causer un ictère fœtal ou néonatal, une thrombopénie et, peut-être, d'autres effets indésirables qui se sont produits chez l'adulte. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Grossesse](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Allaitement](#).

### 7.1.2 Allaitement

AA-ATENIDONE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

L'aténolol s'accumule significativement dans le lait maternel.

Les nouveau-nés nés de mères qui reçoivent de l'aténolol et qui allaitent peuvent être à risque d'hypoglycémie et de bradycardie. Si l'utilisation de l'aténolol est jugée essentielle, les mères doivent alors cesser d'allaiter.

Les diurétiques apparentés aux thiazidiques, comme la chlorthalidone, sont excrétés dans le lait maternel. Vu qu'un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, l'utilisation chez les femmes qui allaitent est contre-indiquée. Il faut décider s'il vaut mieux cesser l'allaitement ou interrompre l'AA-ATENIDONE, selon l'importance du médicament pour la mère. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et

### 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Allaitement.

#### **7.1.3 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité de l'utilisation de l'AA-ATENIDONE chez les enfants n'a pas été établie ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'utilisation pédiatrique.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études cliniques sur de 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, 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 de baisses de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque ainsi que de la médication et des maladies concomitantes.

Les données issues des études cliniques et de l'expérience de la chlorthalidone suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences de sécurité ou d'efficacité.

#### **7.1.5 Origine ethnique**

L'aténolol semble être efficace et bien toléré dans la plupart des populations ethniques, bien que la réponse puisse être moindre chez les patients noirs que chez les Caucasiens.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Les effets indésirables signalés avec chaque composant sont les suivants :

Les effets indésirables les plus graves observés avec l'aténolol sont l'insuffisance cardiaque congestive, le bloc AV 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 courants signalés lors d'essais cliniques où l'aténolol a été administré à 2 500 patients ont été les suivants : bradycardie (3 %), étourdissements (3 %), vertiges (2 %), fatigue (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (3 %).

Les effets indésirables graves signalés avec la chlorthalidone comprennent l'arythmie cardiaque, la dyspnée, l'anémie aplasique et l'agranulocytose. La plupart des effets indésirables observés (≥ 10 %) comprennent l'hypokaliémie, l'hyperuricémie et l'hyperlipidémie.

#### **Chlorthalidone :**

On a signalé les effets indésirables suivants :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rares : leucopénie, thrombocytopénie et éosinophilie.

Fréquence inconnue : agranulocytose, anémie aplastique.

Troubles oculaires :

Rare : trouble de la vision

Fréquence indéterminée : épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé (des cas d'épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel ont été rapportés après l'utilisation de diurétiques thiazidiques et de type thiazidique), xanthopsie.

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent : troubles gastro-intestinaux mineurs.

Rare : nausées légères, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs gastriques

Très rares : pancréatite.

Fréquence inconnue : irritation gastrique, crampes.

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

Fréquence inconnue : faiblesse.

Foie et voies biliaires :

Rares : cholestase intrahépatique ou ictère.

Troubles du système immunitaire :

Très rares : angéite nécrosante (vascularite) (vascularite cutanée).

Fréquence inconnue : syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique).

Enquêtes:

Fréquent : diminution du temps de réaction.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquents : anorexie, hypomagnésémie, hyperglycémie, hyponatrémie et perte d'appétit.

Peu fréquent : goutte.

Rare : hypercalcémie, aggravation de l'état métabolique diabétique.

Très rare : alcalose hypochlorémique.

Fréquence inconnue : hypokaliémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Fréquence inconnue : spasmes musculaires.

Troubles du système nerveux :

Fréquents : Étourdissements, lenteur mentale.

Très rare : Paresthésie, céphalée

Fréquence inconnue : Vertiges, somnolence.

Troubles rénaux et urinaires :

Rare : Glycosurie, néphrite interstitielle allergique.

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein :

Fréquents : impuissance

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Rare : œdème pulmonaire idiosyncrasique (troubles respiratoires)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Fréquent : urticaire et autres formes d'éruptions cutanées.

Rare : photosensibilité.

Fréquence inconnue : purpura.

Troubles vasculaires :

Fréquents : hypotension posturale, qui peut être aggravée par l'alcool, les anesthésiques ou les sédatifs.

Très rare : vascularite

**Effets indésirables possibles**

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose.

Troubles cardiaques : œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque et arrêt sinusal.

Troubles oculaires : vision trouble, sensation de brûlure et sensation de sable dans l'œil.

Troubles gastro-intestinaux : thrombose artérielle mésentérique et colite ischémique.

Troubles du système nerveux : perte de mémoire à court terme.

Troubles mentaux : agressivité, anxiété, labilité émotionnelle et légère obnubilation de la conscience.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : laryngospasme, état de mal asthmatique et fièvre accompagnée de douleurs et de mal de gorge.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatite exfoliative.  
 Troubles vasculaires : bouffées de chaleur.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Aucun renseignement n'est disponible.

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

### Aténolol :

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :	thrombopénie.
Troubles cardiaques :	aggravation de l'insuffisance cardiaque (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire</a> ), bloc cardiaque, palpitations, douleur thoracique, sensation de tête légère.
Troubles oculaires :	troubles visuels, sécheresse et/ou démangeaisons des yeux.
Troubles gastro-intestinaux :	malaise abdominal, indigestion, constipation.
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	œdème, fatigue, bouffées de chaleur, douleurs corporelles générales, diminution de la tolérance à l'effort.
Épreuves de laboratoire :	allongement de l'intervalle P-R.
Troubles métaboliques et de la nutrition :	anorexie.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	douleur aux jambes.
Troubles du système nerveux :	faiblesse, ataxie, somnolence, rêves d'apparence réelle, paresthésie, céphalées, acouphènes.
Troubles mentaux :	léthargie, nervosité, dépression, insomnie, changements d'humeur, psychoses et hallucinations.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	impuissance, baisse de la libido.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	dyspnée, respiration sifflante, toux, bronchospasme, épistaxis.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	éruption cutanée, réactions cutanées psoriasiformes, exacerbation du psoriasis, alopecie, transpiration et purpura.
Troubles vasculaires :	hypotension orthostatique qu'on peut associer à une syncope, phénomène de Raynaud, claudication intermittente ou aggravation de la claudication intermittente préexistante, froideur des extrémités.

### 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.

Dans un essai à long terme bien contrôlé portant sur 1 627 patients âgés souffrant d'hypertension systolique, l'incidence de la sécheresse buccale était significativement plus élevée chez les patients prenant de l'aténolol (12,2 %).

Les effets suivants ont été signalés comme ayant un rapport temporel avec l'utilisation du produit :

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie

Troubles oculaires :	épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé (fréquence inconnue).
----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------

Épreuves de laboratoire :	élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine.
---------------------------	----------------------------------------------------------

Troubles du système nerveux :	céphalées, confusion.
-------------------------------	-----------------------

Troubles mentaux :	cauchemars, impuissance.
--------------------	--------------------------

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	maladie de La Peyronie.
----------------------------------------------------	-------------------------

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, purpura et alopecie réversible.
--------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

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

**Réactions allergiques** : laryngospasme, état de mal asthmatique et fièvre accompagnée de douleurs et de mal de gorge.

**Troubles cardiovasculaires** : œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque et arrêt sinusal.

**Troubles du système nerveux central** : agressivité, anxiété, perte de mémoire à court terme,

labilité émotionnelle et légère obnubilation de la conscience.

**Troubles dermatologiques** : dermatite exfoliative.

**Troubles gastro-intestinaux** : thrombose artérielle mésentérique et colite ischémique.

**Troubles hématologiques** : agranulocytose.

**Troubles oculaires** : vision trouble, sensation de brûlure et sensation de sable dans l'œil.

De rares cas de toxicité hépatique, dont la cholestase intrahépatique, ont été observés. L'aténolol, comme d'autres bêtabloquants, a été associé au développement d'anticorps antinucléaires (AAN) et au syndrome du loup.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation d'alcool peut modifier l'effet de ce produit. Il faut limiter la consommation d'alcool pendant le traitement.

Il faut aussi avertir les patients que l'alcool peut accroître le risque d'étourdissements et causer une baisse encore plus importante de la tension artérielle.

Une hypotension orthostatique peut survenir pendant la prise de CHLOROTHALIDONE et pourrait s'aggraver avec la consommation d'alcool et la prise d'anesthésiques ou de sédatifs.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

**Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre / dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques ou narcotiques	↑ hypotension orthostatique	Une hypotension orthostatique peut se produire et risque d'être potentialisée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques. Évitez l'alcool, les barbituriques ou des stupéfiants, en particulier au début d'un traitement.

Nom propre / dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Anesthésiques	↑ potentiel hypotensif	Les anesthésiques peuvent produire un état hypotensif et une tachycardie réflexe associée. Comme le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques inhibe la tachycardie réflexe, l'utilisation concomitante d'AA-ATENIDONE accroît le potentiel hypotensif des agents anesthésiques. L'anesthésiste doit donc être informé et il importe alors de choisir 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> .
Antiarythmiques	↑ temps de conduction auriculaire	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. La prudence est de mise.
Vasodilatateur périphérique antihypertensif	↓ tension artérielle	L'association d'AA-ATENIDONE et d'un vasodilatateur périphérique antihypertensif entraîne un effet hypotensif plus accentué que celui de l'un ou l'autre de ces médicaments administrés seuls. On peut obtenir une maîtrise de la tension artérielle équivalente en diminuant la posologie habituelle de chaque médicament. Lorsqu'on utilise ce genre d'association médicamenteuse, il faut donc surveiller de près les doses administrées jusqu'à la stabilisation de l'état du patient.

Nom propre / dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs calciques	↑ hypotension grave, bradycardie et insuffisance cardiaque	L'utilisation conjointe de bêtabloquants et de bloqueurs des canaux calciques avec effets inotropes négatifs peut entraîner une prolongation de la conduction S-A et A-V, particulièrement chez les patients qui présentent une fonction ventriculaire défectueuse, des anomalies de conduction ou un débit cardiaque diminué. Il peut s'ensuivre une hypotension grave, une bradycardie et 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. En de rares occasions, l'administration intraveineuse conjointe d'un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques et de vérapamil a entraîné des effets indésirables sérieux, particulièrement chez les patients présentant une myocardopathie grave, une insuffisance cardiaque congestive ou un récent infarctus du myocarde. La prudence est de mise.
Clonidine	↑ hypertension	Les bêtabloquants peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt d'un traitement par la clonidine. Si les deux médicaments sont administrés en concomitance, il faut cesser l'administration du bêtabloquant plusieurs jours avant celle de la clonidine. Lorsqu'on veut remplacer la clonidine par un bêtabloquant, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine avant d'instaurer le traitement par le bêtabloquant (consulter également la monographie de la clonidine).
Glucosides digitaliques	↑ bradycardie	Les glucosides digitaliques peuvent potentialiser la bradycardie attribuable au blocage des récepteurs bêta <sub>1</sub> . La prudence est de mise.

Nom propre / dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Fingolimod	↑ effets bradycardiques	L'utilisation concomitante de fingolimod et de bêtabloquants peut potentialiser les effets bradycardiques et n'est pas recommandée. Lorsqu'une telle administration concomitante est jugée nécessaire, on recommande une surveillance appropriée au début du traitement, c'est-à-dire au moins jusqu'au lendemain.
Lithium	↓ clairance rénale ↑ toxicité du lithium	Généralement, le lithium ne doit pas être administré conjointement avec des diurétiques, car ces derniers réduisent sa clairance rénale et augmentent beaucoup le risque de toxicité par le lithium. On doit consulter les monographies des produits à base de lithium avant de prescrire ce genre de préparation avec AA-ATENIDONE.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	↓ effet antihypertensif	L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut affaiblir les effets antihypertensifs des bêtabloquants. La prudence est de mise.
Norépinéphrine	↓ norépinéphrine	Les thiazides peuvent diminuer la capacité de réaction artérielle à la noradrénaline. Cette diminution n'est pas suffisante pour contrecarrer l'efficacité thérapeutique du vasopresseur.
Réserpine ou guanéthidine	↓ activité sympathique	Il faut suivre de très près les patients qui prennent des médicaments réduisant le taux de catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, car l'action bêtabloquante de l'aténolol s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. AA-ATENIDONE ne doit pas être administré en association avec d'autres bêtabloquants.

**Tableau 3 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la chlorthalidone**

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'ECA	T	L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA est potentialisé en présence d'agents qui augmentent l'activité rénine plasmatique (diurétiques).	Il faut donc adopter un schéma posologique prudent lorsqu'un inhibiteur de l'ECA est ajouté à un diurétique.
Alcool, barbituriques et narcotiques	É	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut se produire.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, en particulier lors de l'instauration du traitement.
Allopurinol	T	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un ajustement de la posologie de l'allopurinol peut être nécessaire.
Amantadine	T	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître le risque d'effets indésirables associé à l'amantadine.	
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller le taux de potassium sérique.
Anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène)	T	Les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques s'apparentant aux thiazidiques, apparemment en raison d'une baisse de la	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		motilité gastro-intestinale et d'un ralentissement de la vidange gastrique.	
Agents antihypertenseurs	T	diurétiques potentialisent l'action des agents antihypertenseurs (par exemple, méthyldopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, antagonistes calciques, inhibiteurs de l'ECA).	Une surveillance attentive des doses est nécessaire jusqu'à ce que le patient soit stabilisé.
Agents antinéoplasiques (p. ex. cyclophosphamide, méthotrexate)	T, É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélodépressifs.	Le bilan hématologique des patients qui reçoivent cette association doit être suivi de près. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine et colestipol)	T	La cholestyramine diminue l'absorption des diurétiques thiazidiques parce que les chélateurs des acides biliaires se lient à ces derniers dans les intestins et empêchent l'absorption gastrointestinale dans une proportion de 43 à 85 %. On peut s'attendre à une réduction de l'effet pharmacologique.	Administrer le thiazide 2 à 4 heures avant ou 6 heures après le chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du thiazide, au besoin.
Suppléments de calcium ou de vitamine D	T, É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut diminuer l'excrétion urinaire du	Surveiller la concentration sérique de calcium, particulièrement en cas d'administration concomitante de doses

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		calcium, et l'administration concomitante de vitamine D peut potentialiser l'augmentation du calcium sérique. L'administration concomitante de diurétiques s'apparentant aux thiazidiques peut entraîner une hypercalcémie en augmentant la réabsorption du calcium au niveau tubulaire.	élevées de suppléments de calcium, ainsi que l'apparition de signes d'hypercalcémie. Il pourrait être nécessaire d'arrêter la prise des suppléments de calcium ou de vitamine D ou d'en diminuer la dose.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Les effets hypokaliémiques des diurétiques peuvent être augmentés par les corticostéroïdes, l'ACTH et l'amphotéricine.	Surveiller le taux de potassium sérique et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Dérivés du curare et agents de blocage ganglionnaire	T	Les thiazidiques peuvent augmenter la réactivité aux dérivés du curare et aux agents de blocage ganglionnaire.	
Cyclosporine	T	Le traitement concomitant par des diurétiques peut accroître le risque d'hyperuricémie et de complications ressemblant à la goutte.	
Diazoxide	T	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître l'effet hyperglycémiant du diazoxide.	

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Digitaline	EC, T	Les déséquilibres électrolytiques dus aux agents thiazidiques p. ex. hypokaliémie et hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité liée à la digitaline, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire.</a>	La prudence est de mise lorsqu'on administre la chlorthalidone et la digitaline en concomitance. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digitaline. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digitaline ou de chlorthalidone, au besoin.
Insuline et antidiabétiques oraux	EC T	L'hyperglycémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du taux sérique de potassium accroît l'intolérance au glucose.	Surveiller la maîtrise de la glycémie. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir une concentration sérique de potassium adéquate et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de l'insuline ou des antidiabétiques oraux en cas de changements dans la tolérance au glucose que peut entraîner la chlorthalidone. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme.</a>
Lithium	T	Les diurétiques accroissent les effets cardiotoxiques (manifestés dans des modifications de l'ECG) et neurotoxiques (manifestés par l'ataxie,	Dans les rares cas où ils doivent être administrés ensemble, il faut surveiller attentivement les patients pour détecter tout signe ou symptôme de toxicité au lithium. Une

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		la confusion et la désorientation mentales) du lithium. Ces médicaments ne doivent pas être administrés de façon concomitante.	surveillance étroite des concentrations sériques d'électrolytes et de lithium, ainsi que le maintien d'un apport adéquat en liquides, en potassium et en sodium sont également nécessaires.
AINS	EC	L'administration concomitante de certains AINS (p. ex. indométacine) peut diminuer l'activité diurétique et antihypertensive des thiazidiques, et des cas isolés de détérioration de la fonction rénale ont été signalés chez des patients prédisposés.	Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, la concentration sérique de potassium et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

L'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  $\beta_1$  diminue avec l'augmentation de la dose.

Le mécanisme derrière l'effet antihypertensif de l'aténolol 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  $\beta_2$  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 mécanisme de l'effet anti-angor est également mal connu. Un facteur important pourrait être la réduction des besoins du myocarde en oxygène dû au blocage de l'augmentation de la fréquence cardiaque induite par les catécholamines, de la pression artérielle systolique, de la vélocité et de l'importance de la contraction cardiaque.

La chlorthalidone inhibe la réabsorption du sodium et du chlorure dans le tubule rénal distal, ce qui favorise la perte d'eau. L'augmentation du volume des urines accroît la perte de potassium. Peu d'informations sont disponibles sur l'absorption du médicament. Sa longue demi-vie d'élimination et son expérience clinique le classent parmi les dérivés thiazidiques à longue durée d'action. Cela peut ne pas être important sur le plan clinique, car les effets biologiques des thiazides, notamment en tant qu'antihypertenseurs, peuvent être prolongés par rapport à leur taux d'élimination. Les agents à action prolongée semblent entraîner une perte accrue de potassium. Bien qu'il s'agisse d'un diurétique léger, son association avec les diurétiques de l'anse est particulièrement puissante car ces derniers présentent une quantité beaucoup plus importante de chlorure de sodium dans le tubule distal.

Les effets hypotenseurs sont initialement dus à la réduction du volume, mais l'effet persistant comprend d'autres mécanismes indéterminés qui réduisent la résistance périphérique. Un apport élevé en sel annule son effet antihypertenseur.

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

## 10.2 Pharmacodynamie

### Association aténolol :

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  $\beta_1$ -bloquants persistent pendant au moins 24 heures; l'augmentation de la fréquence cardiaque due à l'effort est atténuée d'environ 32 % et 13 %, respectivement 2 et 24 heures après la prise. Le logarithme de la concentration plasmatique d'aténolol est corrélé avec le degré de blocage des récepteurs  $\beta_1$  mais pas avec l'effet antihypertensif.

### Chlorthalidone :

La chlorthalidone est un diurétique lié à la benzothiadiazine (thiazide) avec une longue durée d'action.

Les diurétiques thiazidiques et de type thiazidique agissent principalement sur le tubule rénal distal (partie alvéolée précoce), inhibant la réabsorption du NaCl (en antagonisant le cotransporteur Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>) et favorisant la réabsorption du Ca<sup>++</sup> (par un mécanisme inconnu). L'amélioration de l'apport de Na<sup>+</sup> et d'eau au tubule collecteur cortical et/ou l'augmentation du débit entraînent une augmentation de la sécrétion et de l'excrétion de K<sup>+</sup> et H<sup>+</sup>.

Chez les personnes ayant une fonction rénale normale, la diurèse est induite après l'administration de 12,5 mg de chlorthalidone. L'augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et de chlorure qui en résulte et l'augmentation moins importante du potassium urinaire dépendent de la dose et se produisent à la fois chez les patients normaux et chez les patients œdémateux. L'effet diurétique s'installe après 2 à 3 heures, atteint son maximum après 4 à 24 heures et peut persister pendant 2 à 3 jours.

La diurèse induite par les thiazidiques entraîne initialement une diminution du volume plasmatique, du débit cardiaque et de la pression artérielle systémique. Le système rénine-angiotensine-aldostérone peut éventuellement être activé.

Chez les personnes hypertendues, la chlorthalidone réduit doucement la pression artérielle. En cas d'administration continue, l'effet hypotenseur est maintenu, probablement en raison de la baisse de la résistance périphérique ; Le débit cardiaque revient aux valeurs d'avant le traitement, le volume plasmatique reste quelque peu réduit et l'activité de la rénine plasmatique peut être élevée.

Dans le diabète insipide rénal, la chlorthalidone réduit paradoxalement la polyurie. Le mécanisme d'action n'a pas été élucidé.

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

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

Chlorthalidone : Approximativement 60 % d'une dose orale de chlorthalidone est absorbé dans le tractus gastro-intestinal et éliminé inchangé dans l'urine.

#### **Distribution**

Aténolol : Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 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 des doses de 50 à 400 mg, et 6 à 16 % de l'aténolol est lié aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques moyennes maximales d'aténolol étaient approximativement de 300 et

700 nanogrammes/mL après une dose respective de 50 et 100 mg. La demi-vie plasmatique est d'environ 6 à 7 heures. L'aténolol est largement distribué dans l'espace extravasculaire, mais on ne retrouve qu'une petite quantité dans le système nerveux central.

Après l'administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en 5 minutes. Les baisses des concentrations plasmatiques maximales sont rapides (5 à 10 fois) au cours des 7 premières heures; par la suite, les concentrations plasmatiques diminuent avec une demi-vie semblable à celle du médicament administré par voie orale.

L'aténolol est excrété dans le lait maternel et traverse la barrière placentaire; le rapport concentration maternelle/concentration dans le cordon ombilical est proche de 1.

Chlorthalidone : Après l'administration d'une seule dose, les concentrations sanguines maximales de chlorthalidone sont atteintes après 12 heures environ et diminuent par la suite selon la cinétique d'ordre 1; la demi-vie est approximativement de 50 heures. Près de 75 % de la chlorthalidone est lié dans le plasma.

### **Métabolisme**

Aténolol : Il n'y a pas de métabolisme hépatique significatif de l'aténolol chez l'humain; plus de 90 % de la dose absorbée atteint la grande circulation sous forme inchangée. De petites quantités d'un dérivé hydroxylé et d'un glucuroconjugué sont produites, mais aucun n'a une activité pharmacologique importante. Par conséquent, aucune accumulation n'est observée chez les patients atteints d'une hépatopathie et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chlorthalidone : Le métabolisme et l'excrétion hépatique dans la bile constituent une voie d'élimination minime. Dans un délai de 120 heures, environ 70 % de la dose sont excrétés dans l'urine et les selles, principalement dans une forme inchangée.

### **Élimination**

Aténolol : Environ 47 et 53 % de la dose orale est éliminée dans l'urine et dans les selles, respectivement. La récupération est terminée après 72 heures.

L'aténolol est principalement éliminé par les reins, essentiellement par filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination normale peut augmenter en présence d'insuffisance rénale grave, mais aucune accumulation significative n'est observée chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 35 mL/min. La dose orale doit être réduite chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 35 mL/min.

Plus de 85 % de la dose administrée par voie intraveineuse est excrétée dans l'urine dans les 24 heures.

Chlorthalidone : La majeure partie d'une dose absorbée de chlorthalidone dans le sang entier et le plasma est excrétée par les reins, avec une demi-vie d'élimination moyenne de 50 heures. Cette demi-vie d'élimination ne change pas avec une administration prolongée. La majeure partie d'une dose absorbée de chlorthalidone est excrétée par les reins, avec une clairance rénale moyenne de 60 mL/min. Métabolisme et l'excrétion hépatique dans la bile constituent un moyen mineur d'élimination. Dans un délai de 120 heures, environ 70 % de la dose sont

excrétés dans l'urine et les selles, principalement sous forme inchangée.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité de l'aténolol chez l'enfant. Par conséquent, AA-ATENIDONE est déconseillé chez les enfants.
- **Personnes âgées** : Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études cliniques sur les comprimés d'aténolol et de chlorthalidone était trop faible pour déterminer si leur réponse différait de celle de sujets plus jeunes. L'expérience clinique d'autres sources n'a pas relevé de différences dans la réponse des sujets âgés et des patients plus jeunes. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).
- **Sexe** : On ne dispose d'aucun renseignement concernant les différences entre les sexes.
- **Grossesse** : Les comprimés d'aténolol et de chlorthalidone sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#).
- **Allaitement** : Les comprimés d'aténolol et de chlorthalidone sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement. La chlorthalidone traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel. Chez des mères recevant des doses de 50 mg de chlorthalidone une fois par jour avant et après l'accouchement, le taux de chlorthalidone dans le sang entier du fœtus équivaut à environ 15 % du taux mesuré dans le sang maternel. Voir [7.1.2 Allaitement](#).
- **Polymorphisme génétique** : On ne dispose d'aucun renseignement concernant les différences associées au polymorphisme génétique.
- **Origine ethnique** : 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** : La chlorthalidone doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou d'une hépatopathie évolutive, car une altération mineure dans l'équilibre hydroélectrolytique peut déclencher un coma hépatique. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#).
- **Insuffisance rénale** : Dans le cas d'un trouble de la fonction rénale, la clairance de l'aténolol est étroitement liée au taux de filtration glomérulaire. Cependant, il ne se produit pas d'accumulation importante tant que les valeurs de la clairance de la créatinine ne descendent pas au-dessous de 35 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénale](#).

Le dysfonctionnement rénal ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de la chlorthalidone, vu que le facteur ralentissant la vitesse d'élimination du médicament du sang ou du plasma est probablement son affinité pour l'anhydrase carbonique des érythrocytes. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. La chlorthalidone peut précipiter l'azotémie. Des effets cumulatifs du médicament peuvent apparaître chez les patients

atteints d'insuffisance rénale.

- **Obésité** : On ne dispose d'aucun renseignement concernant les différences attribuables à l'obésité.

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

Garder les comprimés AA-ATENIDONE à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

AA-ATENIDONE ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce produit.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

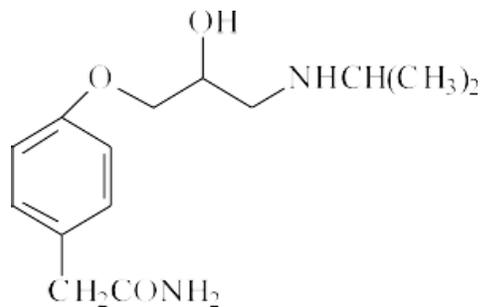
##### Aténolol :

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 :

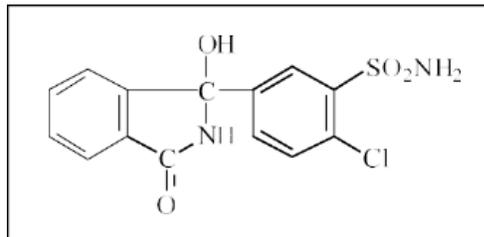
Poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Un composé hydrophile relativement polaire avec une solubilité dans l'eau de 26,5 mg/mL à 37°C et un coefficient de partage logarithmique (octanol/eau) de 0,23 ; Le produit est très soluble dans une solution de HCl 1 N (300 mg/mL à 25 °C) et moins soluble dans le chloroforme (3 mg/mL à 25 °C). Le point de fusion de l'aténolol est de 152,0 °C à 155,0 °C.

**Chlorthalidone :**

Nom propre : Chlorthalidone  
 Nom chimique : 2-chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinyl)-  
 benzènesulfonamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ ; 338,76 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre. Soluble dans l'eau à raison de 0,27 mg/mL à 37 °C.

**14 ESSAIS CLINIQUES****14.2 Études de biodisponibilité comparatives****Comprimés à 50/25 mg**

On a mené une étude de biodisponibilité comparative chez des volontaires humains en bonne santé à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de l'aténolol et de la chlorthalidone ont été mesurés et comparés après l'administration d'une double dose orale de 50 mg/25 mg d'AA-ATENIDONE (comprimés d'aténolol et de chlorthalidone) ou TENORETIC® en comprimés.

Les résultats obtenus à partir des données d'observation sont résumés ci-dessous :

**Tableau 4 – Résumé des études de biodisponibilité comparative comprimés d'aténolol et de chlorthalidone (dose : 2 x 50/25 mg) – données d'observation – sujets à jeun d'après l'aténolol**

Paramètre	Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (% de CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	AA-Atenidone	Tenoretic® <sup>Y</sup>	
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	4 494 4 822 (38)	4 632 4 775 (24)	97,1
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	4 794 5 092 (36)	4 939 5 069 (22)	97,2

Paramètre	Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (% de CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	AA-Atenidone	Tenoretic® <sup>γ</sup>	
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	532 578 (39)	581 600 (26)	91,4
T <sub>MAX</sub> * (h)	2,96 (63)	2,83 (35)	-
T <sub>1/2</sub> * (h)	7,45 (28)	7,61 (25)	-
* Moyennes arithmétiques (% de CV). ** D'après la moyenne des moindres carrés. <sup>γ</sup> Tenoretic® est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.			

**Tableau 5 – Résumé des études de biodisponibilité comparative comprimés d'aténolol et de chlorthalidone (dose : 2 x 50/25 mg) – données d'observation – sujets à jeun d'après la chlorthalidone**

Paramètre	Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (% de CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	AA-Atenidone	Tenoretic® <sup>γ</sup>	
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	118 198 122 323 (25)	122 054 124 330 (20)	100,9
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	204 088 213 693 (31)	219 908 228 253 (27)	104,4
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	2 501 2 599 (27)	2 574 2 626 (21)	98,1
T <sub>MAX</sub> * (h)	12,5 (51)	10,9 (39)	-
T <sub>1/2</sub> * (h)	52,4 (27)	60,9 (33)	-
* Moyennes arithmétiques (% de CV). ** D'après la moyenne des moindres carrés. <sup>γ</sup> Tenoretic® est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.			

### **Comprimés à 100/25 mg**

On a mené une étude de biodisponibilité comparative chez des volontaires humains en bonne santé à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de l'aténolol et de la chlorthalidone ont été mesurés et comparés après l'administration d'une seule dose orale de 100 mg/25 mg d'AA-ATENIDONE (aténolol/chlorthalidone) ou TENORETIC® en comprimés.

Les résultats obtenus à partir des données d'observation sont résumés ci-dessous :

**Tableau 6 – Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative comprimés d'aténolol et de chlorthalidone (dose : 1 x 100/25 mg) – données d'observation – sujets à jeun d'après l'aténolol**

Paramètre	Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (% de CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	AA-Atenidone	Tenoretic® <sup>†</sup>	
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	5 149 5 391 (31)	5 224 5 391 (25)	98,6
ASC <sub>i</sub> (ng.h/mL)	5 540 5 753 (29)	5 601 5 750 (23)	98,9
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	580 610 (30)	594 621 (29)	97,7
T <sub>MAX</sub> * (h)	3,06 (29)	2,97 (45)	-
T <sub>½</sub> * (h)	8,17 (27)	7,88 (20)	-

\* Moyennes arithmétiques (% de CV).  
\*\* D'après la moyenne des moindres carrés.  
<sup>†</sup> Tenoretic® est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.

**Tableau 7 – Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative comprimés d'aténolol et de chlorthalidone (dose : 1 x 100/25 mg) – données d'observation – sujets à jeun d'après la chlorthalidone**

Paramètre	Moyenne géométrique/moyenne arithmétique (% de CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	AA-Atenidone	Tenoretic® <sup>†</sup>	
ASC <sub>72</sub> (ng.h/mL)	77 270 78 025 (14)	76 427 77 292 (15)	100,9
ASC <sub>i</sub> (ng.h/mL)	128 123 131 344 (23)	119 788 122 703 (23)	104,4
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	1 533 1 554 (17)	1 562 1 575 (13)	98,1
T <sub>MAX</sub> * (h)	12,1 (42)	11,6 (35)	-
T <sub>½</sub> * (h)	52,7 (26)	47,8 (26)	-

\* Moyennes arithmétiques (% de CV).  
\*\* D'après la moyenne des moindres carrés.  
<sup>†</sup> Tenoretic® est fabriqué par Zeneca Pharma (actuellement AstraZeneca) et a été acheté au Canada.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Chez le rat, l'aténolol administré en association avec la chlorthalidone n'interfère pas avec l'action diurétique de la chlorthalidone ni avec l'activité bêta-bloquante de l'aténolol.

**Toxicité aiguë :****Tableau 8 - Résumé des résultats des études sur la toxicité aiguë de la chlorthalidone et de l'aténolol administrés en monothérapie et en association**

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> mg/kg de chlorthalidone	DL <sub>50</sub> mg/kg d'aténolol	DL <sub>50</sub> mg d'aténolol/kg en association fixe *
Souris	M et F	Orale		> 2 500	> 3 125
	M et F	i.p.		525	655
Rat	M et F	Orale	> 10 000	> 5 000	> 5 000
	M	i.p.	6 520	268	122
	F	i.p.	3 025	268	233

\*L'association fixe renferme de l'aténolol et de la chlorthalidone dans un rapport 4:1.

Étude de six mois sur l'administration orale chez le rat : L'aténolol et la chlorthalidone, seuls et en association, ont été administrés par gavage à des groupes de 20 rats mâles et 20 rats femelles CD, 1 fois par jour, 7 jours par semaine pendant 6 mois. Les doses par groupe étaient : aucun médicament; 10 mg/kg/jour d'aténolol, 2,5 mg/kg/jour de chlorthalidone; 10/2,5 mg/kg/jour de l'association aténolol/chlorthalidone.

Résultats : Accroissement du volume urinaire chez le rat traité par l'association; légère diminution des taux de croissance chez le rat traité par l'aténolol ou la chlorthalidone seul.

On a observé une réduction de la fréquence cardiaque chez des rats traités par 75, 150 et 300 mg/kg/jour d'aténolol par voie orale pendant 6 mois. La dose élevée et la dose intermédiaire ont entraîné une baisse de la tension artérielle. Le poids de la rate et du cœur était accru. On a observé une myocardite chronique dans tous les groupes, y compris chez 3 témoins. Trois animaux recevant la dose élevée et deux animaux recevant la dose intermédiaire ont été sacrifiés à l'état moribond.

Étude de six mois sur l'administration orale chez le chien : L'aténolol et la chlorthalidone, seuls ou en association, ont été administrés sous forme de comprimés dans des capsules de gélatine à des groupes de 32 chiens beagle femelles et de 32 chiens beagle mâles, 1 fois par jour, 7 jours par semaine pendant 6 mois. On a utilisé les mêmes doses que pour l'étude chez le rat.

Résultats : L'aténolol a entraîné une diminution de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle chez les chiens recevant l'aténolol seul ou en association. La chlorthalidone, seule ou en association, a provoqué une diminution des taux sériques de potassium. Chez les chiens recevant l'association, on a observé une diminution du poids moyen de la prostate.

**Études sur la toxicité chronique**

Des études de toxicité chronique ont été menées sur l'aténolol seul. Aucune étude de 12 mois n'a été menée sur la chlorthalidone seule ou en association avec l'aténolol.

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

**Tableau 9 – Résumé des résultats des études sur la toxicité chronique de l'aténolol**

Espèce	Souche	Sexe		Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée (mois)	Effets
		M	F				
Chien	Beagle	20	20	0, 50, 100, 200	Orale	12	Ralentissement de la fréquence cardiaque. Allongement de l'intervalle P-R à 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 dose élevée. Mort d'une femelle ayant reçu des doses élevées.
Chien	Beagle	15	15	0, 15	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

Aucune étude sur la cancérogénicité n'a été menée avec l'association ni avec la chlorthalidone seule.

L'aténolol a été administré par la nourriture à trois groupes de 65 souris mâles et de 65 souris femelles (CR7B1/10J) à des doses d'aténolol de 0, 150 et 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 ainsi que 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, de 150 et de 300 mg/kg/jour. Les résultats de ces deux études ne montrent aucune différence significative entre le taux de mortalité des groupes traités et celui des groupes témoins. On n'a observé aucun pouvoir cancérogène.

#### Mutagénicité :

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 :

**Tableau 10 - Résumé des résultats des études sur la toxicité pour la reproduction et le développement de l'association aténolol et chlorthalidone**

Espèce	Posologie d'association libre	Période d'administration	Signes de toxicité
Rat	Jusqu'à 300 mg/kg/j (aténolol/CHT 4/1)	Jours 6 à 15 de la gestation	Nervosité, diminution du gain pondéral, diminution de la consommation d'aliments, deux animaux sont morts (fortes doses seulement).
Lapin	Jusqu'à 25 mg/kg/j (aténolol/CHT 4/1)	Jours 6 à 18 de la gestation	Aucune malformation observée.
Lapin	Jusqu'à 200 mg/kg/j (aténolol/CHT 4/ 1)	Jours 6 à 18 de la gestation	Légère diminution du gain pondéral, augmentation (liée à la dose) du nombre de résorptions embryonnaires.

#### Aténolol

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 la 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 la gestation au 21 e jour après la parturition.

### Chlorthalidone

L'administration de diverses doses de chlorthalidone à des souris, rats, hamsters et lapins gravides n'a pas affecté la taille des portées, le poids corporel fœtal ou le nombre de résorptions. La chlorthalidone n'a eu aucun effet sur la fertilité chez le rat. Des études de reproduction ont été réalisées chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 420 fois la dose humaine et n'ont révélé aucune preuve d'effet nocif sur le fœtus dû à la chlorthalidone.

### **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 de dégénérescences auriculaires du cœur chez le rat mâle à la dose de 300 mg d'aténolol/kg/jour, mais pas à la dose de 150 mg d'aténolol/kg/jour (respectivement 150 fois et 75 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

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

Chez le chat anesthésié, l'aténolol administré 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).

### **Chlorthalidone :**

Il a été démontré que la chlorthalidone réduit la pression artérielle diastolique moyenne chez le

rat génétiquement hypertendu et a un effet sur la vasoconstriction de la noradrénaline dans les études animales.

Des études sur l'hypertension avec de la chlorthalidone de 12,5 à 100 mg une fois par jour ont montré que la courbe dose-réponse est très plate pour toutes les doses supérieures à 25 mg. Une réduction adéquate de la pression artérielle sur 24 heures a été obtenue avec la dose de 25 mg.

Des études *in vivo* et *in vitro* chez le rat ont montré que la chlorthalidone produit une excrétion accrue d'eau, de sodium, de chlorure et, dans une moindre mesure, de potassium et de bicarbonate.

Il a été rapporté que la chlorthalidone produisait une hyperglycémie chez le rat après de fortes doses uniques du médicament.

La chlorthalidone n'a aucun effet sur la circulation rénale ni sur le débit de filtration glomérulaire.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. TENORETIC®, comprimés à 50/25 mg et à 100/25 mg, numéro de contrôle de la présentation 190685, monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc., (12 juillet 2016)
2. APO-CHLORTHALIDONE, comprimés à 50 mg, numéro de contrôle de la présentation 272147, monographie de produit, Apotex Inc., (14 mars 2023)
3. APO-ATENOL, comprimés à 50 mg et à 100 mg, numéro de contrôle de la présentation 249096, monographie de produit, Apotex Inc., (17 mars 2021)
4. EDARBYCLOR®, comprimés à 40 mg/12,5 mg, à 80 mg/12,5 mg et à 40 mg/25 mg, numéro de contrôle de la présentation 246568, monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc., (21 juillet 2021)
5. TENORMIN, comprimés à 50 mg et à 100 mg, numéro de contrôle de la présentation 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 AA-ATENIDONE

#### Comprimés d'aténolol et de chlorthalidone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AA-ATENIDONE** 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'**AA-ATENIDONE**.

#### Mises en garde et précautions importantes

Vous devez suivre les instructions de votre professionnel de la santé concernant la façon de réduire et d'arrêter prudemment votre dose de manière sécuritaire. Si vous avez des douleurs dans la poitrine (angine de poitrine) et que vous cessez soudainement de prendre AA-ATENIDONE, vous pourriez éprouver des effets indésirables graves, notamment :

- aggravation des douleurs dans la poitrine (angine);
- réduction de la circulation sanguine jusqu'au cœur;
- crise cardiaque; et/ou
- battements cardiaques/rythme cardiaque irréguliers.

Vous devez parler avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter ou de diminuer votre dose d'AA-ATENIDONE. On pourrait vous demander de limiter votre activité physique et/ou de reprendre temporairement votre posologie antérieure.

#### Pour quoi AA-ATENIDONE est-il utilisé?

AA-ATENIDONE est utilisé chez les adultes (âgés de 18 ans ou plus) pour :

- Traiter l'hypertension artérielle (également connue sous le nom d'hypertension).

#### Comment AA-ATENIDONE agit-il?

AA-ATENIDONE contient deux ingrédients actifs : l'aténolol et la chlorthalidone. Chacun de ces ingrédients actifs réduit la pression artérielle par un mécanisme différent.

L'aténolol appartient à un groupe de médicaments appelés « bêtabloquants ».

- Il a pour effet de faire battre le cœur plus lentement et avec moins de force.

La chlorthalidone est un diurétique.

- Elle augmente la quantité d'urine produite par les reins.

Ce médicament ne guérit pas votre maladie, mais il aide à la maîtriser.

**Quels sont les ingrédients dans AA-ATENIDONE?**

Ingrédients médicinaux : aténolol et chlorthalidone.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, stéarate de magnésium.

**AA-ATENIDONE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés d'AA-ATENIDONE à 50/25 : 50 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone.

Comprimés d'AA-ATENIDONE à 100/25 : 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone.

**Ne prenez pas AA-ATENIDONE si :**

- vous êtes allergique à l'aténolol, à la chlorthalidone ou à des dérivés de sulfamides comme le sulfaméthoxazole, ou à l'un des autres ingrédients contenus dans AA-ATENIDONE.
- vos battements de cœur sont lents ou irréguliers ou 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).
- votre tension artérielle est basse.
- vous avez des problèmes graves de circulation sanguine dans les pieds et les jambes (maladie artérielle périphérique).
- vous avez une perte de sensation avec les agents qui causent une insuffisance cardiaque.
- vous avez une maladie appelée « phéochromocytome » (une tumeur de la glande surrénale).
- vous avez une maladie appelée « acidose métabolique » (un taux anormal d'acide dans le sang).
- vous êtes incapable de produire de l'urine.
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques graves.
- vous avez un faible taux sanguin de potassium ou tout problème qui vous fait perdre du potassium.

- vous avez un faible taux sanguin de sodium.
- vous avez un taux sanguin élevé de calcium ou d'acide urique.
- vous avez une maladie d'Addison non traitée, une affection touchant vos glandes surrénales (les glandes situées au-dessus de vos reins).
- vous prenez du lithium, utilisé pour le traitement du trouble bipolaire.
- vous êtes enceinte, vous essayez ou avez l'intention de devenir enceinte.
- vous allaitez.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AA-ATENIDONE, 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 :**

- avez ou avez eu des antécédents de problèmes cardiaques.
- vous êtes atteint d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires (comme la bronchite ou l'emphysème).
- avez des problèmes de thyroïde ou de parathyroïde.
- vous avez un taux de cholestérol élevé.
- vous avez des problèmes de foie ou de rein.
- vous avez des problèmes de circulation.
- vous êtes atteint de lupus ou de goutte.
- vous êtes atteint de diabète et prenez des médicaments pour maîtriser votre glycémie ou si votre glycémie est basse (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 allez subir une intervention chirurgicale. De plus, informez le personnel médical de l'opération et en particulier l'anesthésiste que vous prenez AA-ATENIDONE.
- vous avez subi une chirurgie sur un nerf (sympathectomie).
- vous souffrez de déshydratation ou présentez des vomissements graves, une diarrhée grave ou une transpiration excessive.
- suivez un régime pauvre en sel.
- êtes allergique à la pénicilline.
- présentez un épaissement et un durcissement des parois des artères du cœur ou du cerveau.
- prenez de la digitalis, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Consommation d'alcool :** Consommer de l'alcool pendant que vous prenez AA-ATENIDONE peut modifier l'effet du médicament et faire baisser votre tension artérielle lorsque vous

vous levez après avoir été assis ou couché. Vous pourriez ressentir des étourdissements ou une sensation de « tête légère ».

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** AA-ATENIDONE peut causer des étourdissements et de la fatigue. Avant d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à AA-ATENIDONE.

**Fréquence cardiaque :** Vous remarquerez peut-être que votre fréquence cardiaque devient plus lente lorsque vous prenez de l'AA-ATENIDONE. C'est normal, mais si cela vous inquiète, veuillez en parler à votre médecin.

**Troubles oculaires :** La chlorthalidone contenue dans AA-ATENIDONE peut provoquer des troubles oculaires soudains, tels que :

- **Épanchement choroïdien :** une accumulation anormale de liquide dans l'œil qui peut entraîner des modifications visuelles.
- **Myopie :** myopie ou vision trouble soudaines.
- **Glaucome :** hausse de la pression dans vos yeux, douleur aux yeux. Peut entraîner une perte permanente de la vision s'il n'est pas traité.

Si votre vision change, cessez de prendre AA-ATENIDONE et obtenez immédiatement des soins médicaux. Ces troubles oculaires sont liés à AA-ATENIDONE et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par ce médicament.

**Examens :** Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines pendant votre traitement par AA-ATENIDONE. Ces tests pourraient être effectués pour vérifier :

- votre taux d'électrolytes, tels que le potassium, le sodium ou le chlorure.
- votre taux de cholestérol.
- votre glycémie.

**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 produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AA-ATENIDONE :**

- médicaments utilisés pour abaisser la pression artérielle ou traiter l'angine de poitrine :
  - inhibiteurs de l'ECA
  - alphabloquants (p. ex. clonidine)
  - les bêta-bloquants
  - inhibiteurs des canaux calciques (p. ex. vérapamil, diltiazem et nifédipine)
  - agents réduisant les taux de catécholamines (p. ex. réserpine ou guanéthidine)

- méthyldopa
- vasodilatateurs
- médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers (p. ex. disopyramide ou amiodarone);
- médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque (p. ex. digoxine);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (p. ex. indométacine ou ibuprofène);
- anesthésiques utilisés pendant une intervention chirurgicale;
- alcool, somnifères (barbituriques) ou médicaments puissants contre la douleur(narcotiques);
- norépinéphrine, un stimulant cardiaque;
- lithium, un médicament utilisé pour traiter certains troubles mentaux;
- fingolimod, un médicament utilisé pour traiter la sclérose en plaques.
- l'allopurinol, un médicament utilisé pour traiter la goutte
- l'amantadine, un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson
- l'amphotéricine B, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques
- les anticholinergiques (comme l'atropine ou la bipéridène)
- les médicaments utilisés pour traiter le cancer (comme le cyclophosphamide ou le méthotrexate)
- les médicaments utilisés pour abaisser les taux de cholestérol (comme la cholestyramine ou le colestipol)
- les suppléments de calcium ou de vitamine D
- les corticostéroïdes, des médicaments utilisés pour réduire l'inflammation
- les relaxants musculaires
- la cyclosporine, un médicament utilisé pour affaiblir le système immunitaire
- le diazoxide, un médicament utilisé pour traiter une hypoglycémie
- la digitaline, un médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques
- l'insuline ou les médicaments administrés par voie orale pour traiter le diabète

### **Comment prendre AA-ATENIDONE :**

Prenez AA-ATENIDONE :

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

Votre médecin décidera quelle quantité d'AA-ATENIDONE vous devez prendre chaque jour selon votre état de santé.

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

**Ne cessez pas** de prendre AA-ATENIDONE et ne changez pas votre dose sans consulter votre professionnel de la santé. Cela peut être dangereux. Si vous cessez soudainement de prendre AA-ATENIDONE, cela pourrait causer des douleurs dans la poitrine ou une crise cardiaque. Si votre médecin décide que vous devez cesser de prendre AA-ATENIDONE, il pourra réduire votre dose de façon à ce que vous en ayez de moins en moins besoin avant d'arrêter complètement le médicament.

**Dose habituelle :**

**Posologie habituelle chez l'adulte :** Un comprimé par jour.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AA-ATENIDONE, 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 oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez PAS une dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AA-ATENIDONE?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AA-ATENIDONE. 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 les suivants :

- toux
- doigts et orteils froids
- constipation
- diarrhée
- étourdissements
- sécheresse de la bouche
- fatigue
- maux de tête
- impuissance (incapacité à avoir une érection)
- indigestion
- sécheresse ou démangeaisons des yeux
- douleurs aux articulations et au dos
- douleur aux jambes

- nausées
- saignements de nez
- essoufflement
- éruptions cutanées
- maux d'estomac
- transpiration
- fatigue
- difficulté à dormir
- vertiges

AA-ATENIDONE peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
Douleur ou malaise à la poitrine			√
<b>Arythmie cardiaque</b> (rythme cardiaque irrégulier) : battements cardiaques très rapides (tachycardie) ou anormalement lents (bradycardie), étourdissements, évanouissements		√	
<b>Hyperglycémie</b> (taux de sucre élevé dans le sang) : fatigue, faiblesse, sensation de soif		√	
<b>Hyperuricémie</b> (taux élevés d'acide urique, goutte) : douleurs sévères dans les articulations, raideur, rougeur et enflure des articulations		√	
<b>Hypokaliémie et hyponatrémie</b> (faible taux de sodium ou de potassium dans le sang) faiblesse, vomissements, crampes		√	
<b>Hypomagnésémie</b> (faible taux de magnésium dans le sang): nervosité,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
spasmes musculaires, rythme cardiaque irrégulier			
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Réactions allergiques</b> : éruption cutanée, enflure des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge ou du cou, difficulté à respirer, difficulté à parler, difficulté à avaler, respiration sifflante, baisse de la pression artérielle, envie de vomir ou vomissements			√
<b>Anorexie</b> (un type de trouble de l'alimentation) : perte d'appétit, incapacité à manger même avec de l'appétit, perte de poids rapide ou grave		√	
<b>Affections du sang</b> - <b>Anémie</b> (faible nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse - <b>Leucopénie</b> (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux - <b>Thrombopénie</b> (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses (bleus) ou saignements qui durent plus longtemps si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		√	
<b>Bronchospasme</b> (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 et faiblesse, enflure des chevilles, des		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice physique			
<b>Troubles de la peau</b> - <b>Photosensibilité</b> (sensibilité au soleil) : peau rouge, sèche ou qui démange lorsqu'elle est exposée aux rayons du soleil - <b>Purpura</b> (saignement sous la peau) : ecchymoses, taches ou plaques violettes sur la peau - <b>Urticaire</b> (éruption cutanée) : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons cutanées		√	
<b>Nécrolyse épidermique toxique (NET)</b> (éruption cutanée grave) : rougeur, formation d'ampoules et/ou peau qui pèle à l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des passages nasaux ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des glandes			√
<b>RARE</b>			
<b>Dépression</b> (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir, trop dormir, changements d'appétit ou de poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, diminution de la libido (désir		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sexuel) ou des pensées de mort ou de suicide			
<b>Œdème</b> : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles, du visage ou des voies aériennes		√	
<b>Éosinophilie</b> (taux élevé d'éosinophiles dans le sang): éruption cutanée, démangeaisons		√	
<b>Troubles de la conduction cardiaque</b> : vertiges, étourdissements, perte de connaissance, évanouissement, impression que votre cœur saute des battements, douleur dans la poitrine, nausées, difficulté à respirer, essoufflement ou fatigue			√
<b>Hypercalcémie</b> (taux élevé de calcium dans le sang): agitation, douleurs oculaires, douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipation		√	
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de « tête légère », vision trouble, nausées, vomissements ou fatigue (peut survenir quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		√	
<b>Trouble du foie</b> : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Troubles de la mémoire		√	
<b>Palpitations</b> : battements cardiaques rapides, palpitants,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
très forts ou irréguliers			
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, palpitations, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		√	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Alcalose hypochlorémie (faibles taux de chlorure dans le sang)</b> : bouche sèche, soif, nausées, vomissements, faiblesse, somnolence, agitation, convulsions, confusion, maux de tête, douleurs ou crampes musculaires, vertiges, étourdissements ou évanouissements		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Troubles oculaires :</b> - <b>Épanchement choroïdien</b> (accumulation de liquide dans l'œil) : taches aveugles, douleur oculaire ou vision trouble - <b>Myopie</b> : détérioration soudaine de la vision à distance ou vision floue - <b>Glaucome</b> : augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire		√	
<b>Vascularite nécrosante</b> (inflammation des vaisseaux sanguins sous la peau ou d'autres tissus) : frissons, fièvre, décoloration de la peau		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à 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 :

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur le contenant.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir davantage au sujet d'AA-ATENIDONE :

- 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>); le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité no 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 01 août 2024