

## **MONOGRAPHIE**

**Pr APO-ATENOL**

(comprimés d'aténolol)

Comprimés à 50 mg et à 100 mg

Inhibiteur des récepteurs bêta-  
adrénergiques

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9

Date de révision :  
15 janvier 2018

Numéro de contrôle : 210909

## MONOGRAPHIE

### <sup>Pr</sup>**APO-ATENOL** (aténolol)

Comprimés à 50 mg et à 100 mg

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

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

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

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

Le mode d'action antiangineux est également incertain. Un facteur important peut être la réduction des besoins en oxygène du myocarde par blocage de l'élévation induite par les catécholamines de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique, ainsi que de la vitesse et de l'ampleur des contractions myocardiques.

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

### **Pharmacocinétique**

Environ 40 à 50 % d'une dose d'aténolol administrée par voie orale est absorbé dans le tractus gastro-intestinal et le reste est éliminé, inchangé, dans les fèces. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes de 2 à 4 heures après l'administration et sont sujettes à une variabilité correspondant à un facteur de 4. Les

concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose pour l'éventail de doses de 50 à 400 mg, et 6 à 16 % de l'aténolol est lié aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes d'aténolol sont de 300 et de 700 ng/mL environ pour des doses de 50 et de 100 mg respectivement. La demi-vie plasmatique du produit est d'environ 6 à 7 heures. L'aténolol se répartit largement dans les tissus extravasculaires, mais on ne le retrouve qu'en petite quantité dans le système nerveux central.

On n'observe pas de métabolisme hépatique significatif de l'aténolol chez l'humain et plus de 90 % de la dose absorbée arrive intacte dans la circulation générale. On a bien observé la présence en faibles quantités d'un métabolite hydroxylé et d'un glucuronide, mais aucun de ces métabolites n'exerce d'activité pharmacologique importante. Par conséquent, il n'y a pas d'accumulation chez les patients atteints de maladies du foie et aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Environ 47 % et 53 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés respectivement dans l'urine et les fèces. L'élimination du produit est totale après 72 heures.

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

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

L'aténolol passe dans le lait maternel et traverse la barrière placentaire –; le rapport sang maternel/sang cordonal étant à peu près équivalent.

#### BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

On a mené une étude de biodisponibilité comparative auprès de volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Il s'agissait d'une étude croisée, randomisée et à dose unique, comparant Apo-Atenol en comprimés à 100 mg et Tenormin en comprimés à 100 mg (AstraZeneca Canada). Les résultats des données d'observation chez les 24 sujets ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative				
Aténolol				
(Une dose unique de 100 mg : 1 x 100 mg)				
Données d'observation/sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Apo-Atenol en comprimés	Tenormin®† en comprimés	Rapport des moyennes géométriques (%)##	Intervalle de confiance à 90 % (%)##
ASCt (ng•h/mL)	5 369,20 5 639,9 (30)	5 106,88 5 361,7 (31)	105,4	96,3-115,4
ASCinf (ng•h/mL)	5 682,41 5 932,7 (28)	5 411,24 5 650,3 (30)	105,3	96,9-114,4

C <sub>max</sub> (ng/mL)	617,45 660,6 (34)	569,52 605,6 (36)	108,6	96,7-121,9
T <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	3,40 (35)	3,32 (37)		
t <sub>1/2</sub> <sup>#</sup> (h)	7,62 (25)	7,65 (21)		
# Moyenne arithmétique (CV en %). ## D'après l'estimation des moindres carrés. † Tenormin® est fabriqué par AstraZeneca Canada Inc., et a été acheté au Canada.				

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

### Hypertension

Les comprimés APO-ATENOL (aténolol) sont indiqués chez les patients atteints d'hypertension légère ou modérée. aténolol est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazidique. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les patients qui, de l'avis du médecin, doivent d'abord prendre un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. Aténolol peut être administré en association avec un diurétique et/ou un vasodilatateur pour traiter les cas d'hypertension grave.

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

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

### Angine de poitrine

Les comprimés APO-ATENOL sont indiqués pour le traitement à long terme des patients atteints d'angine de poitrine causée par une cardiopathie ischémique.

## CONTRE-INDICATIONS

APO-ATENOL (aténolol) ne doit pas être utilisé en présence des troubles suivants :

1. bradycardie sinusale ou bradycardie d'origines diverses;
2. blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré;
3. maladie du sinus;
4. insuffisance ventriculaire droite consécutive à une hypertension pulmonaire;
5. insuffisance cardiaque non maîtrisée;
6. choc cardiogène;
7. hypotension;
8. affections artérielles périphériques graves;

9. anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde;
10. phéochromocytome en l'absence de blocage des récepteurs alpha;
11. acidose métabolique;
12. hypersensibilité connue au produit.

## **MISES EN GARDE**

### **a) Insuffisance cardiaque**

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre aténolol à des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est un élément vital pour le maintien de la fonction circulatoire dans l'insuffisance cardiaque congestive, et l'inhibition engendrée par un bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi la possibilité d'apparition d'une insuffisance cardiaque. 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 aténolol si les deux médicaments sont administrés en concomitance. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire (A-V) s'additionnent. Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut parfois mener à l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, au premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque imminente, on procédera à une digitalisation complète et/ou on ajoutera un diurétique supplémentaire tout en surveillant attentivement la réaction du patient. Si l'insuffisance cardiaque persiste, malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement par aténolol.

### **b) Cessation brusque du traitement par APO-ATENOL**

Les patients atteints d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute cessation brusque du traitement avec aténolol. On a rapporté des exacerbations graves de l'angine de poitrine, des infarctus du myocarde et des arythmies ventriculaires chez des patients angineux après cessation brusque du traitement par bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Par conséquent, lorsqu'on décide de mettre fin au traitement par aténolol chez les patients atteints d'angine de poitrine, il faut progressivement diminuer la dose sur une période d'environ deux semaines, suivre ces patients de près et leur recommander de réduire l'activité physique au minimum. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut cesser graduellement l'administration de aténolol 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 avec aténolol, tout au moins pour quelque temps.

**c) Syndrome oculo-muco-cutané**

On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérosis conjonctival attribuables aux bêta-bloquants, y compris aténolol. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes comprennent conjunctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérites sclérosantes, est apparu lors de l'administration à long terme d'un bêta-bloquant adrénergique (le practolol). On n'a pas observé ce syndrome avec 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.

**d) Angor de Prinzmetal**

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

**e) Bradycardie sinusale**

Par suite de l'administration de aténolol, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs bêta1-adrénergiques; il faut alors réduire la dose.

**f) 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 par aténolol. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie chronique ou de ses complications et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, il se peut que l'arrêt brusque du traitement par aténolol soit suivi d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë.

**g) Grossesse**

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

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

Des études chez l'humain ont révélé qu'un passage transplacentaire de l'aténolol se produit chez la femme enceinte, les concentrations sériques du médicament chez le fœtus étant égales à celles observées chez la mère. Chez un nombre limité de patientes ayant reçu de l'aténolol au cours du dernier trimestre de la grossesse, on a noté un faible poids à la naissance, une hypoglycémie néonatale, une bradycardie du fœtus ou du nouveau-né et une insuffisance placentaire.

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

Allaitement).

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

## **PRÉCAUTIONS**

### **a) Affections bronchospasmodiques**

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

### **b) Bloc cardiaque du premier degré**

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

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

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

### **d) Anaphylaxie – Épinéphrine et bêta-bloquants**

On peut avoir plus de difficulté à traiter une réaction de type allergique chez les patients soumis aux bêta-bloquants. Chez ceux-ci, en effet, la réaction peut être plus grave par suite des effets pharmacologiques des bêta-bloquants et de troubles liquidiens. Il faut être prudent lorsqu'on administre de l'épinéphrine, car ce médicament risque de ne pas exercer ses effets habituels dans le traitement de l'anaphylaxie. D'une part, de plus fortes doses d'épinéphrine peuvent être nécessaires pour maîtriser le bronchospasme alors que, d'autre part, ces doses peuvent être liées à une stimulation alpha-adrénergique excessive entraînant une hypertension, une bradycardie réflexe et un bloc cardiaque, ainsi qu'une aggravation possible du bronchospasme. Parmi les solutions de rechange au traitement par l'épinéphrine à fortes doses, il existe des mesures de soutien vigoureuses telles que l'administration de liquides et l'emploi de bêta-agonistes, y compris le salbutamol parentéral ou l'isoprotérénol, pour vaincre le bronchospasme, et la norépinéphrine, pour corriger l'hypotension.

### **e) Diabète et patients sujets à l'hypoglycémie**

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

**f) Insuffisance rénale**

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

Chez ces patients, on a constaté un rapport étroit entre la clairance de l'aténolol et le taux de filtration glomérulaire; toutefois, on ne constate pas d'accumulation significative à moins que le niveau de clairance de la créatinine ne baisse en deçà de 35 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**g) Chirurgie élective ou d'urgence**

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

Certains sujets traités par des antagonistes bêta-adrénergiques ont présenté, sous anesthésie, une hypotension grave de longue durée. On a aussi rapporté des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques.

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

**h) Populations ethniques**

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.

**i) Allaitement**

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

**j) Enfants**

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de até nolol dans le traitement des enfants.

**k) Activités demandant une vigilance accrue**

Il est peu probable que la prise de até nolol entraîne une incapacité quelconque dans la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine. Mais il faut savoir tout de même que le médicament peut être responsable d'étourdissements ou de fatigue.

**l) Personnes âgées**

Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études cliniques sur até nolol 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.

#### **m) Interactions médicamenteuses**

##### **Clonidine**

Les bêta-bloquants peuvent exacerber l'hypertension réactionnelle pouvant résulter du retrait de la clonidine. Si les deux médicaments sont administrés conjointement, il faut cesser l'administration du bêta-bloquant plusieurs jours avant celle de la clonidine. Dans le cas où l'on désire remplacer la clonidine par un bêta-bloquant, avant d'administrer ce dernier, il faut attendre plusieurs jours après le retrait de la clonidine (consulter également les renseignements thérapeutiques de la clonidine).

##### **Résépine ou guanéthidine**

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

##### **Antiarythmiques**

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

##### **Bloqueurs des canaux calciques**

L'utilisation concomitante de bêta-bloquants et de bloqueurs des canaux calciques avec des effets inotropes négatifs peut entraîner une prolongation de la conduction S-A et A-V, particulièrement chez les patients qui présentent une fonction ventriculaire défectueuse ou des anomalies de conduction ou encore un débit cardiaque diminué. Cela peut provoquer une hypotension grave, une bradycardie ou une insuffisance cardiaque. Le traitement concomitant à base de dihydropyridines (p. ex. nifédipine) peut accroître le risque d'hypotension, et une insuffisance cardiaque peut survenir chez les patients présentant une insuffisance cardiaque latente.

##### **Glucosides digitaliques**

Les glucosides digitaliques peuvent potentialiser la bradycardie attribuable au blocage des récepteurs bêta<sub>1</sub>.

##### **Agents anti-inflammatoires non stéroïdiens**

L'emploi concomitant d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut affaiblir les effets antihypertensifs des bêta-bloquants.

## **Anesthésiques**

Les anesthésiques peuvent produire un état hypotensif et une tachycardie réflexe associée. Comme le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques inhibe la tachycardie réflexe, l'emploi concomitant de aténolol accroît le potentiel hypotensif des agents anesthésiques. Il importe donc d'avertir l'anesthésiste afin qu'il choisisse l'anesthésique présentant l'activité inotrope négative la plus faible possible (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Chirurgie électorive ou d'urgence).

## **Fingolimod**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

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

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

### **Appareil cardiovasculaire**

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

Bloc cardiaque

Palpitations

Allongement de l'intervalle P-R

Douleurs thoraciques

Sensation de tête légère

Hypotension orthostatique qu'on peut associer à une syncope

Phénomène de Raynaud

Claudication intermittente, ou aggravation de la claudication intermittente pré-existante

Douleurs aux jambes et froideur des extrémités

Œdème

### Appareil respiratoire

Dyspnée, respiration sifflante

Toux

Bronchospasme

### Système nerveux central

Sensation d'évanouissement

Ataxie

Épuisement

Léthargie

Nervosité

Dépression

Somnolence

Rêves d'apparence réelle

Insomnie

Paresthésie

Céphalées

Acouphène

Changements d'humeur

Troubles visuels

Psychoses et hallucinations

### Appareil digestif

Constipation

Anorexie

Malaises abdominaux, troubles digestifs

### Divers

Éruptions cutanées

Sécheresse et/ou démangeaisons des yeux

Réactions cutanées psoriasiformes Exacerbation du

psoriasis

Diminution de la tolérance à l'effort Alopecie

Épistaxis

Bouffées de chaleur Impuissance, baisse

de la libido Sudation

Douleurs corporelles généralisées

Thrombocytopenie et purpura

## **EXPÉRIENCE APRÈS LA MISE EN MARCHÉ**

Après la mise en marché de aténolol, des cas de froideur des extrémités, de troubles gastro-intestinaux et de fatigue ont été couramment signalés. Les effets suivants ont été signalés comme ayant un rapport temporel avec l'utilisation du produit : élévation des

enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine, céphalées, confusion, cauchemars, impuissance, maladie de La Peyronie, éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, purpura, alopecie réversible et thrombocytopenie. De rares cas de toxicité hépatique, dont la cholestase intrahépatique, ont été observés. L'utilisation de aténolol, comme d'autres bêta-bloquants, a été associée au développement d'anticorps antinucléaires (ANA) et au syndrome du lupus.

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

### **Effets indésirables possibles**

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

#### Effets cardiovasculaires :

œdème pulmonaire, hypertrophie cardiaque, bouffées de chaleur et arrêt sinusal

#### Effets sur le système nerveux central :

agressivité, anxiété, perte de mémoire à court terme et labilité émotionnelle avec légère obnubilation

#### Effets allergiques :

laryngospasme, état de mal asthmatique et fièvre accompagnée de douleurs et de mal de gorge

#### Effets dermatologiques :

dermatite exfoliatrice

#### Effets ophtalmologiques :

vue brouillée, sensation de brûlure et sensation de grains de sable

#### Effets hématologiques :

agranulocytose

Effets gastro-intestinaux :

thrombose de l'artère mésentérique et  
colite ischémique

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

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

Les symptômes prédominants signalés à la suite d'un surdosage de l'aténolol sont les suivants : léthargie, altération de la pulsion respiratoire, respiration sifflante, arrêt sinusal et bradycardie.

Par ailleurs, les effets courants associés au surdosage de tout bêta-bloquant adrénergique sont l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypotension, le bronchospasme et/ou l'hypoglycémie.

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

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

**BRADYCARDIE :**

Atropine i.v. (1 à 2 mg). En l'absence de réponse au blocage vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence. Dans les cas réfractaires, il peut être indiqué d'avoir recours à un stimulateur cardiaque transveineux. On a signalé que l'administration d'un bolus i.v. de 10 mg de glucagon s'est révélée efficace. Cette mesure peut être répétée au besoin ou suivie d'une perfusion i.v. de glucagon à raison de 1 à 10 mg/h selon la réponse du patient. Si le patient ne réagit pas au glucagon, ou si le glucagon n'est pas disponible, on peut administrer un stimulant des récepteurs bêta-adrénergiques comme la dobutamine (perfusion intraveineuse de 2,5 à 10 mcg/kg/min) ou l'isoprotérénol (perfusion intraveineuse de 10 à 25 mcg à un taux n'excédant pas 5 mcg/min), bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires.

**BLOC CARDIAQUE (2e ou  
3e degré) :**

Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.

**INSUFFISANCE CARDIAQUE  
On CONGESTIVE :**

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

**HYPOTENSION :**

Vasopresseurs comme la dopamine ou la

norépinéphrine. Surveiller continuellement la tension artérielle.

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

HYPOGLYCÉMIE : Glucose par voie i.v.

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Hypertension**

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

La dose de até nolol doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque patient. On recommande de suivre les directives suivantes :

La dose initiale de até nolol est de 50 mg administrée à raison de 1 comprimé par jour, seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si on n'obtient pas une réponse satisfaisante, il faut augmenter la dose de até nolol à 100 mg une fois par jour. Il est peu probable que l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 100 mg donne de meilleurs résultats.

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

### **Angine de poitrine**

La dose initiale de até nolol est de 50 mg administrée à raison de 1 comprimé par jour. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si on n'obtient pas l'effet optimal dans une semaine, augmenter la dose à 100 mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour. Chez certains patients, l'obtention de l'effet optimal peut nécessiter l'administration de 200 mg par jour.

### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

Étant donné que l'élimination d'até nolol se fait surtout par voie rénale, il faut adapter la posologie pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Il se produit une accumulation significative d'até nolol lorsque la clairance de la créatinine chute à moins de 35 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (le taux normal se situe entre 100 et 150 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, on recommande les doses maximales suivantes :

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

		jours
--	--	-------

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

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

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

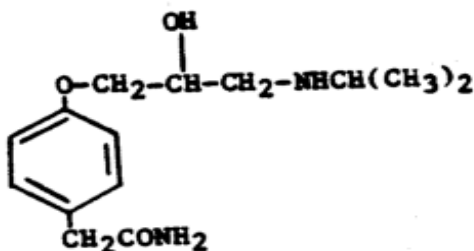
### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Aténolol

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

Formule moléculaire :  $C_{14}H_{22}N_2O_3$

Formule développée :



Masse moléculaire (base libre) : 266,34 g/mol

Description : L'aténolol est une poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Il s'agit d'un composé hydrophile relativement polaire, soluble dans l'eau à raison de 26,5 mg/mL à 37 °C dont le coefficient de partage (octanol/eau) est de 0,23. Le produit est facilement soluble dans une solution de HCl 1N (300 mg/mL à 25 °C) et moins soluble dans le chloroforme (3 mg/mL à 25 °C). Le point de fusion de l'aténolol se situe entre 152,0 °C et 155,0 °C.

### Composition

En plus du composant actif aténolol, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal et stéarate de magnésium.

### Recommandations pour la conservation

Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C).  
Protéger de la lumière et de l'humidité.



## **FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES**

APO-ATENOL à 50 mg : Chaque comprimé blanc, rond, plat et à bord biseauté, portant une rainure et l'inscription « ATE » sur « 50 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient de l'aténolol à 50 mg. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés, et en conditionnement unitaire destiné aux soins de longue durée (Apo-LTC Paks) de 620 et de 700 comprimés.

APO-ATENOL à 100 mg : Chaque comprimé blanc, rond, plat et à bord biseauté, portant une rainure et l'inscription « ATE » sur « 100 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient de l'aténolol à 100 mg. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés.

## **PHARMACOLOGIE**

### **Études chez les animaux**

Des études de longue durée sur des animaux ont révélé une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner (glandes duodénales) chez le chien, mâle ou femelle, pour toutes les concentrations d'aténolol mises à l'essai (dose initiale fixée à 15 mg/kg/jour, soit 7,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) et un accroissement du nombre des dégénérescences auriculaires du cœur chez le rat mâle à des doses de 300 mg d'aténolol/kg/jour mais pas à des doses de 150 mg d'aténolol/kg/jour (respectivement 150 et 75 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

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

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

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

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

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

Chez le chien anesthésié, l'aténolol (5 à 20 mg/kg – par voie i.v.) n'a pas agi sur la tachycardie ventriculaire provoquée par des concentrations toxiques de 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).

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

## Effets sur l'activité de la rénine plasmatique

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

## Effets sur la fonction respiratoire

On a évalué, chez dix sujets atteints d'asthme labile, les effets d'une dose unique de 100 mg d'aténolol sur le volume expiratoire maximum/seconde (VEMS) et sur la résistance à l'écoulement gazeux dans les voies aériennes (RVA). Dans l'ensemble, les agents cardiosélectifs mis à l'essai dans le cadre de cette étude comparative, y compris l'aténolol, ont eu, sur la respiration, un effet relié à la dose moindre que les bêta-bloquants non sélectifs.

L'aténolol a entraîné une diminution moindre du VEMS que les agents non sélectifs et n'a pas inhibé l'effet bronchodilatateur consécutif à l'administration d'isoprénaline. La diminution du VEMS a été de 8 à 9 %. D'autres études menées chez des asthmatiques ont révélé des diminutions similaires avec l'aténolol. Les comparaisons dose-effet réalisées avec des agents cardiosélectifs ont montré une chute des valeurs du VEMS aux doses plus élevées, indiquant un certain effet de blocage des récepteurs bêta<sub>2</sub>.

## Effets sur le métabolisme

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Espèce animale	Sexe	Concentration	Voie	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	M/F	20 % (1)	orale	> 2000
Souris	M/F	0,8 à 1,2 % (2)	i.v.	100
Rat	M/F	30 % (1)	orale	> 3000
Rat	M	21,3 % (3)	orale	4960
Rat	F	21,3 % (3)	orale	6600
Rat	M/F	1,0 à 4,0 % (2)	i.v.	50 à 60
Rat	M	0,5 % (2)	i.v.	129 (± 25)
Rat	F	0,5 % (2)	i.v.	114 (± 30)
Singe rhésus	M/F	variable (1)	orale	> 6000

1) En suspension

2) En solution

3) En comprimé dosé

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

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

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

### Toxicité subaiguë

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

### Toxicité chronique

Espèce animal	Sexe	Dose		mg/kg/jour	Voie	Durée	Effet
	Souche	M	F			Voie (mois)	
Rat	Alderly PK. Souche 1	80	80	0, 75, 150, 300	orale	6	Ralentissement de la fréquence cardiaque. Baisse de la tension artérielle chez les animaux ayant reçu des doses élevées et moyennes. Augmentation du poids de la rate et du coeur. Myocardite chronique chez tous les groupes, y compris les témoins. Trois animaux ayant reçu des doses élevées et deux autres, des doses moyennes, ont été tués lorsqu'ils étaient mourants.

Chien	Beagle	20	20	0, 50, 100, 200	orale	12	Ralentissement de la fréquence cardiaque. Allongement de l'intervalle P-R sur l'ECG. Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner dans le duodénum chez 5/10 des sujets soumis à des doses faibles, 2/10 des sujets soumis à des doses moyennes et 7/10 des sujets soumis à des doses élevées. Mort d'une femelle ayant reçu des doses élevées.
Chien	Beagle	15	15	0, 15, 200	orale	12	Vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner chez 9/10 des sujets soumis à des doses élevées et 1/10 des sujets soumis à des doses faibles.

### Études sur la tératologie et la reproduction

Aucune malformation due à l'aténolol n'a été constatée lorsque cet agent était administré à des doses orales atteignant 200 mg/kg/jour, du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation chez la rate, ou à des doses atteignant 25 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation chez la lapine. Les doses de 50 mg/kg/jour ou plus ont été, cependant, liées à une fréquence accrue de résorption chez le rat. Bien que l'on n'ait pas observé d'effet similaire chez le lapin, il faut noter que l'aténolol n'a pas été évalué chez cet animal à des doses supérieures à 25 mg/kg/jour.

L'aténolol administré à des doses atteignant 200 mg/kg/jour pendant 11 semaines avant l'accouplement chez le mâle ou 2 semaines avant l'accouplement chez la femelle, n'a pas diminué la fertilité du rat, mâle ou femelle. La croissance ou la survie de la progéniture n'ont pas été affectées lorsque les femelles gravides ont reçu 200 mg/kg/jour du 15<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour après la parturition.

### Pouvoir mutagène

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

### Études sur le pouvoir cancérogène

L'aténolol a été administré par la nourriture à trois groupes de 65 souris mâles et de 65 souris femelles (CR7B1/10J). Le premier groupe n'a reçu aucune dose et on a ajouté à la nourriture des deux autres groupes des doses d'aténolol de 150 et de 300 mg/kg/jour pendant une période de 18 mois, suivie d'un temps d'observation de trois mois avec l'alimentation témoin. On a administré du 2-AAF à un quatrième groupe servant de témoin positif; un cinquième groupe était le témoin négatif. Dans cette étude, on a noté un retard dans le gain pondéral. On n'a relevé aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de la mortalité, du nombre d'animaux porteurs de tumeurs, du nombre de tumeurs par animal ou du nombre total de tumeurs chez les animaux traités et chez les animaux servant de témoin négatif.

Deux études ont été menées chez des rats Alderley Park de souche 1. Dans la première

étude, on a utilisé des doses de 150 et de 300 mg/kg/jour pendant une période de 18 mois, suivies d'un temps d'observation de 6 mois avec l'alimentation témoin. Au cours de la deuxième étude, d'une durée de 24 mois, on a utilisé des doses de 75, de 150 et de 300 mg/kg/jour. Les résultats de ces deux études ne montrent aucune différence statistiquement significative entre le taux de mortalité des groupes traités et celui des groupes témoins. On n'a observé aucun pouvoir cancérogène.