

## MONOGRAPHIE

**PTENORETIC<sup>®</sup>**

(comprimés d'aténolol et de chlorthalidone, USP)

Comprimés à 50/25 mg et à 100/25 mg

Antihypertenseur

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road  
Mississauga, Ontario  
L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

Date de rédaction :  
23 septembre 1993  
Date de révision :  
12 septembre 2011

Numéro de contrôle : 144706

TENORETIC<sup>®</sup> est une marque déposée du groupe AstraZeneca.

## MONOGRAPHIE

### NOM DU MÉDICAMENT

**Pr**TENORETIC®

(aténolol/chlorthalidone, USP)

Comprimés à 50/25 mg et à 100/25 mg

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihypertenseur

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

L'aténolol est un bêta-bloquant 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 le S (-) énantiomère. La sélectivité pour les récepteurs bêta<sub>1</sub> diminue avec l'augmentation de la dose.

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

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

Chez l'homme, l'aténolol réduit les augmentations de la fréquence cardiaque dues à l'isoprotérénol et à l'effort dans l'éventail de doses de 50 mg à 200 mg. À la dose orale de 100 mg, les effets bêta<sub>1</sub> bloquants persistent pendant au moins 24 heures; la réduction de l'augmentation de la fréquence cardiaque due à l'effort est 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 bêta<sub>1</sub> mais pas avec l'effet antihypertensif.

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

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

### **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 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 sont liés aux protéines plasmatiques. La demi-vie plasmatique est d'environ 6 à 7 heures.

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

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Cette association fixe n'est pas indiquée pour amorcer le traitement de l'hypertension. Celle-ci nécessite une thérapeutique adaptée à chaque patient. Il vaut toujours mieux ajuster séparément la posologie de chaque antihypertenseur; mais lorsque l'association fixe représente le meilleur médicament et la meilleure dose pour le patient, il est plus commode de la prescrire. Cependant, lorsqu'on veut procéder à un ajustement ultérieur de la posologie, il est préférable d'utiliser à nouveau chaque principe actif individuellement. Le traitement de l'hypertension n'est pas statique; il doit être réévalué dans chaque cas.

TENORETIC (aténolol/chlorthalidone) est indiqué pour le traitement d'entretien des patients hypertendus dont l'état nécessite l'administration d'aténolol et de chlorthalidone dans les doses et les proportions que l'on trouve dans TENORETIC.

## **CONTRE-INDICATIONS**

TENORETIC (aténolol/chlorthalidone) ne doit pas être utilisé en présence des troubles suivants :

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

## **MISES EN GARDE**

### **a) Insuffisance cardiaque**

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre TENORETIC (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 bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi la possibilité d'apparition d'une insuffisance cardiaque.

Chez le patient sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde par un bêta-bloquant 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.

L'aténolol agit sélectivement sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, l'action inotrope positive de la digitaline peut être réduite par l'action inotrope négative de l'aténolol si les deux médicaments sont administrés en concomitance. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction A-V s'additionnent. Si l'insuffisance cardiaque se poursuit, malgré une digitalisation appropriée, il faut immédiatement cesser le traitement par TENORETIC et continuer l'administration du diurétique (voir ci-dessous).

#### **b) Cessation brusque du traitement par TENORETIC**

Les patients souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute cessation brusque du traitement par TENORETIC. 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 aux 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 TENORETIC chez des patients souffrant 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 gardera la même fréquence d'administration pour les deux médicaments. Le patient doit être observé avec soin.

Dans les cas plus urgents, il faut cesser graduellement l'administration de TENORETIC sur une période plus courte et suivre les patients d'encore plus près. Si l'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 TENORETIC, tout au moins pour quelque temps.

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

#### **c) Syndrome oculo-muco-cutané**

On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérosis conjonctival attribuables aux bêta-bloquants, y compris l'aténolol. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes comprennent conjunctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sêrites sclérosantes, est apparu lors de l'administration répétée d'un bêta-bloquant adrénergique (le practolol). Ce syndrome n'a été constaté ni avec l'aténolol ni avec d'autres agents du même type. Cependant, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et, le cas échéant, arrêter le traitement par TENORETIC.

#### **d) Angor de Prinzmetal**

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

**e) 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.

**f) Thyrotoxicose**

Chez les patients souffrant de thyrotoxicose, on n'a pas encore évalué avec précision les effets nuisibles possibles d'un traitement de longue durée à l'aténolol. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie chronique ou de ses complications et donner une fausse impression d'amélioration. Par conséquent, il se peut que l'arrêt brusque du traitement à l'aténolol soit suivi d'une exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë. Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les concentrations d'iode lié aux protéines sans signe d'atteinte thyroïdienne.

**g) Insuffisance rénale**

Il faut prescrire TENORETIC avec prudence car la chlorthalidone peut déclencher ou aggraver l'azotémie. Des effets cumulatifs peuvent apparaître, car les deux composants de TENORETIC sont éliminés par le rein. Si une atteinte rénale évolutive se manifeste, on cessera d'administrer TENORETIC.

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>.

**h) Insuffisance hépatique**

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

**i) 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.

**j) Lupus érythémateux disséminé**

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

## **k) Grossesse**

La prise de TENORETIC est contre-indiquée durant la grossesse.

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

Aucune étude n'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.

Chez un nombre limité de patientes ayant reçu de l'aténolol au cours du dernier trimestre de la grossesse, on a noté un faible poids à la naissance, une hypoglycémie néonatale, une bradycardie du fœtus ou du nouveau-né et une insuffisance placentaire.

Les nouveau-nés dont la mère prend de l'aténolol lors de l'accouchement ou de l'allaitement risquent l'hypoglycémie et la bradycardie.

L'aténolol a produit une augmentation, proportionnelle à la dose, des résorptions 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.

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

## **l) Allaitement**

TENORETIC est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

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

Les nouveau-nés dont la mère prend de l'aténolol lors de l'accouchement ou de l'allaitement risquent l'hypoglycémie et la bradycardie.

## **PRÉCAUTIONS**

### **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 l'aténolol pour les récepteurs bêta<sub>1</sub>, des précautions sont nécessaires chez les patients qui ne répondent pas ou qui ne tolèrent pas d'autres médicaments antihypertenseurs. La sélectivité pour les récepteurs bêta<sub>1</sub> n'étant pas absolue, un bêta<sub>2</sub>-stimulant doit être administré en concomitance, et la plus faible dose possible d'aténolol doit être utilisée. Malgré ces précautions, la fonction respiratoire de

certain patients peut s'aggraver. Dans pareils cas, le traitement par TENORETIC doit être arrêté.

**b) Bloc cardiaque du premier degré**

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

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

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

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

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

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

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

Certains patients traités avec des bêta-bloquants adrénergiques ont souffert, sous anesthésie, d'hypotension grave prolongée. On a aussi rapporté des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques.

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

#### **g) Déséquilibre hydro-électrolytique**

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

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

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

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

#### **h) Sujet relevant d'une sympathectomie**

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

**i) Hyperuricémie**

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

**j) Populations ethniques**

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

**k) Enfants**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité de l'aténolol chez l'enfant. Par conséquent, TENORETIC est déconseillé en pédiatrie.

**l) Activités demandant une vigilance accrue**

Il est peu probable que la prise de TENORETIC 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.

**m) Personnes âgées**

Le nombre de sujets âgés de 65 ans et plus dans les études sur TENORETIC était trop faible pour déterminer si leur réponse différait de celle de sujets plus jeunes. L'expérience clinique d'autres sources n'a pas relevé de différences dans la réponse des sujets âgés et des patients plus jeunes. En général, le choix de la posologie pour un patient âgé doit se faire prudemment. La posologie la plus faible est habituellement choisie au début, pour tenir compte de la fréquence accrue d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque ainsi que de la médication et des maladies concomitantes.

**n) 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 sur la clonidine).

**Résérpine ou guanéthidine**

Il faut suivre de très près les patients qui prennent des médicaments réduisant le taux de catécholamines, comme la résérpine ou la guanéthidine, car l'action bêta-bloquante adrénérgique de l'aténolol s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse

excessive de l'activité sympathique. TENORETIC ne doit pas être administré en association avec d'autres bêta-bloquants.

### **Vasodilatateur périphérique antihypertensif**

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

### **Norépinéphrine**

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

### **Tubocurarine**

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réaction à la tubocurarine.

### **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 consultera les renseignements thérapeutiques sur les produits à base de lithium avant de prescrire ce genre de préparation avec TENORETIC.

### **Alcool, barbituriques ou narcotiques**

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

### **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 conjointe de bêta-bloquants et de bloqueurs des canaux calciques avec effets inotropes négatifs peut entraîner une prolongation de la conduction S-A et A-V, particulièrement chez les patients qui présentent une fonction ventriculaire défectueuse, des anomalies de conduction ou un débit cardiaque diminué. Cela peut provoquer une hypotension grave, une bradycardie ou une insuffisance cardiaque. Le traitement concomitant à base de dihydropyridines (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 réactions indésirables sérieuses, particulièrement

chez les patients présentant une myocardiopathie grave, une insuffisance cardiaque congestive ou un récent infarctus du myocarde.

### **Glucosides digitaliques**

Les glucosides digitaliques peuvent potentialiser la bradycardie provoquée par le blocage des récepteurs bêta.

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

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les réactions indésirables signalées avec chaque composant sont les suivantes :

### **ATÉNOLOL**

Les réactions indésirables les plus sérieuses sont une insuffisance cardiaque congestive, un bloc A-V et un bronchospasme. Un bronchospasme peut survenir chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou présentant des antécédents de symptômes asthmatiques.

Les réactions indésirables les plus courantes signalées lors d'essais cliniques où l'aténolol a été administré à 2500 patients ont été les suivantes : bradycardie (3 %), étourdissements (3 %), vertiges (2 %), fatigue (3 %), diarrhée (2 %) et nausées (3 %).

Les réactions indésirables suivantes, regroupées par appareil ou système, sont survenues à une fréquence inférieure à 1 % :

#### **Système cardiovasculaire**

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

Bloc cardiaque

Palpitations

Allongement de l'intervalle P-R

Douleurs thoraciques

Sensation de tête légère

Hypotension orthostatique que l'on peut associer à une syncope

Phénomène de Raynaud

Claudication intermittente ou aggravation de la claudication intermittente pré-existante

Douleurs aux jambes et froideur des extrémités

Cedème

#### Appareil respiratoire

Dyspnée, respiration sifflante

Toux

Bronchospasme

#### Système nerveux central

Faiblesse

Ataxie

Fatigue

Léthargie

Nervosité

Dépression

Somnolence

Rêves d'apparence réelle

Insomnie

Paresthésie

Céphalées

Acouphène

Changements d'humeur

Troubles visuels

Psychoses et hallucinations

Tractus gastro-intestinal

Malaises abdominaux, troubles de digestion

Constipation

Anorexie

Divers

Éruptions cutanées

Sécheresse et/ou démangeaisons des yeux

Réactions cutanées psoriasiformes

Exacerbation du psoriasis

Diminution de la tolérance à l'effort

Alopécie

Épistaxis

Bouffées de chaleur

Impuissance, baisse de la libido

Sudation

Douleurs généralisées

Thrombocytopénie et purpura

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

Après la mise en marché de l'aténolol, la froideur des extrémités, les troubles gastro-intestinaux et la fatigue ont été signalés fréquemment. Les effets suivants ont été signalés avec le temps en rapport avec l'utilisation du produit : augmentation des enzymes hépatocytaires et/ou de la bilirubine, céphalées, confusion, cauchemars, impuissance, maladie de La Peyronie, éruptions psoriasiformes ou exacerbation du psoriasis, purpura, alopécie réversible et thrombocytopénie. De rares cas de toxicité hépatique, dont la cholestase intrahépatique, ont

été observés. L'aténolol, comme d'autres bêta-bloquants, a été associé au développement d'anticorps antinucléaires (ANA) et au syndrome du lupus.

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

### **Réactions indésirables possibles**

Les réactions indésirables suivantes sont apparues avec d'autres bêta-bloquants, mais n'ont pas été observées avec l'aténolol :

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

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

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

Réactions dermatologiques : dermatite exfoliatrice.

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

Réactions hématologiques : agranulocytose.

Tractus gastro-intestinal : infarctus mésentérique et colite ischémique.

### **CHLORTHALIDONE**

On a signalé les réactions indésirables suivantes :

#### Tractus gastro-intestinal

Anorexie

Irritation gastrique

Nausées

Vomissements

Crampes

Diarrhée

Constipation

Ictère (ictère hépatocanaliculaire)

Pancréatite

Système nerveux central

Étourdissements

Vertige

Paresthésie

Céphalées

Xanthopsie

Réactions hématologiques

Leucopénie

Agranulocytose

Thrombocytopénie

Anémie aplasique

Réactions dermatologiques/hypersensibilité

Purpura

Photosensibilité

Éruptions cutanées

Urticaire

Angéite nécrosante (vascularite) (vascularite cutanée)

Syndrome de Lyell (érythrodermie bulleuse avec épidermolyse)

Système cardiovasculaire

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

Autres

Hyperglycémie

Glycosurie

Hyperuricémie

Hyponatrémie

Spasmes musculaires

Faiblesse

Agitation

Impuissance

Hypokaliémie

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

On ne possède aucune information précise sur le surdosage par TENORETIC chez l'humain.

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

Les symptômes prédominants signalés à la suite d'un surdosage d'aténolol sont les suivants : léthargie, altération de la pulsion respiratoire, respiration sifflante, arrêt sinusal et bradycardie. Par ailleurs, les effets courants associés au surdosage de tout bêta-bloquant adrénergique sont l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypotension, le bronchospasme et/ou l'hypoglycémie.

On recommande de prodiguer un traitement symptomatique et de soutien qui 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 bloc vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence. Dans les cas réfractaires, il peut être indiqué d'avoir recours à un stimulateur cardiaque transveineux. On a signalé que l'administration d'un bolus i.v. de 10 mg de glucagon s'est avérée efficace. Cette mesure peut être répétée au besoin ou suivie d'une perfusion i.v. de glucagon 1 à 10 mg/h selon la réponse du patient. Si le patient ne réagit pas au glucagon, ou si le glucagon n'est pas disponible, on peut administrer un stimulant des récepteurs bêta-adrénergiques comme la dobutamine (perfusion intraveineuse de 2,5 à 10 µg/kg/min) ou l'isoprotérénol (perfusion intraveineuse de 10 à 25 µg à un taux n'excédant pas 5 µg/min), bien que des doses plus élevées puissent être nécessaires.
BLOC CARDIAQUE (2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> degré) :	Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.
INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE :	Effectuer une digitalisation et administrer un diurétique. On a signalé que le glucagon était efficace.
HYPOTENSION :	Vasopresseurs comme la dopamine ou la norépinéphrine. Surveiller continuellement la tension artérielle.
BRONCHOSPASME :	Bêta <sub>2</sub> -stimulant, comme l'isoprotérénol et la terbutaline, et/ou aminophylline i.v.
HYPOGLYCÉMIE :	Glucose par voie i.v.
DÉSÉQUILIBRE ÉLECTROLYTIQUE :	Surveiller les concentrations des électrolytes sériques et la fonction rénale. Instituer des mesures pour maintenir l'hydratation et 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 cardio-respiratoire.

**Chlorthalidone** : Les symptômes d'un surdosage à la chlorthalidone peuvent comprendre des nausées, une faiblesse, des étourdissements et une perturbation de l'équilibre électrolytique.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

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

Chez les patients souffrant de trouble rénal, la dose des composants doit être soigneusement déterminée pour chaque cas particulier. On trouvera dans les renseignements thérapeutiques de TENORMIN et d'Hygroton les recommandations pour les ajustements posologiques de l'aténolol et de la chlorthalidone dans les cas de néphropathie.

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

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

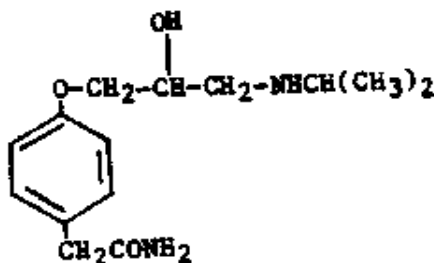
### Substances médicamenteuses

#### ATÉNOLOL

Dénomination commune : aténo lol

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

Formule développée :



Masse moléculaire : 266,34

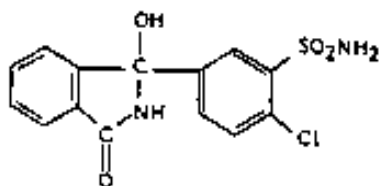
Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche. Il s'agit d'un composé hydrophile relativement polaire, soluble dans l'eau à raison de 26,5 mg/mL à 37 °C, dont le coefficient de distribution (n-octanol/tampon) est de 0,015 à un pH de 7,4 à 37 °C. Le produit est très soluble dans une solution de HCl 1N (300 mg/mL à 25 °C) et moins soluble dans le chloroforme (3 mg/mL à 25 °C).

#### CHLORTHALIDONE

Dénomination commune : chlorthalidone

Nom chimique : 2-chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolinyl)-benzène-sulfonamide

Formule développée :



Masse moléculaire : 338,73

Description : poudre cristalline blanche ou presque blanche. Soluble dans l'eau à raison de 0,27 mg/mL à 37 °C.

### Composition

Les comprimés TENORETIC (aténolol/chlorthalidone 50/25) contiennent 50 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone.

Les comprimés TENORETIC (aténolol/chlorthalidone 100/25) contiennent 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone.

Les comprimés de 50/25 et de 100/25 contiennent aussi les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium.

### Stabilité et conservation

Les comprimés TENORETIC doivent être conservés entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### PRÉSENTATION

Comprimés TENORETIC à 50/25 : Chaque comprimé contient 50 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone. Offerts en distributeurs mémo de 30 comprimés : comprimés blancs, ronds, biconvexes, sécables, avec les chiffres 50/25 gravés sur une face et aucune particularité sur l'autre; ou en flacons de 100 comprimés : comprimés blancs, ronds, biconvexes, sécables, avec le nom «TENORETIC» gravé sur une face et les chiffres «115» sur l'autre.

Comprimés TENORETIC à 100/25 : Chaque comprimé contient 100 mg d'aténolol et 25 mg de chlorthalidone. Offerts en distributeurs mémo de 30 comprimés : comprimés blancs, ronds, biconvexes, sécables avec les chiffres 100/25 gravés sur une face et aucune particularité sur l'autre; ou en flacons de 100 comprimés : comprimés blancs, ronds, biconvexes, sécables, avec le nom «TENORETIC» gravé sur une face et les chiffres «117» sur l'autre.

## PHARMACOLOGIE

### ASSOCIATION ATÉNOLOL/CHLORTHALIDONE

Chez le rat, l'administration d'une association d'aténolol et de chlorthalidone n'a pas d'influence sur l'action diurétique de la chlorthalidone ni sur l'action bêta-bloquante de l'aténolol.

### ATÉNOLOL

#### Expérimentation animale

Des études de longue durée sur des animaux ont révélé une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner (glandes duodénales) chez le chien, mâle ou femelle, pour toutes les concentrations d'aténolol mises à l'essai (dose initiale fixée à 15 mg/kg/jour, soit 7,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) 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 fois et 75 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

#### Effets sur le système cardiovasculaire

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

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

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

L'aténolol, à des concentrations atteignant 10 mg/mL, n'a pas d'effet anesthésique local sur le nerf sciatique isolé de la grenouille.

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

Administré à des volontaires par voie orale en doses uniques de 100 mg, l'aténolol a diminué la tachycardie à l'effort; 4 heures et 24 heures après l'administration, on constatait une diminution de 31 % et de 15 %, respectivement. Quatre heures après l'administration, la suppression maximale de la réaction de la tension artérielle systolique à l'effort était de 21 %.

### 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 patients souffrant 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 des voies respiratoires. Les agents cardiosélectifs évalués dans cette étude comparative, y compris l'aténolol, ont eu dans l'ensemble, un effet proportionnel à la dose moins prononcé sur la fonction respiratoire que les bêta-bloquants non sélectifs. L'aténolol a produit une plus faible diminution du VEMS que les agents non sélectifs, et n'a pas inhibé la réaction bronchodilatatrice à l'isoprénaline. La diminution du VEMS a été de 8 à 9 %.

D'autres études effectuées sur des asthmatiques ont révélé des diminutions similaires du VEMS avec l'aténolol. Les comparaisons doses/effets effectuées avec des agents cardiosélectifs ont montré une chute du VEMS aux doses plus élevées, ce qui indique un certain effet de blocage des récepteurs bêta<sub>2</sub>.

### Effets sur le métabolisme

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

## **CHLORTHALIDONE**

On a constaté que la chlorthalidone réduit la tension artérielle diastolique moyenne chez le rat atteint d'hypertension génétique et qu'elle avait, lors des études sur des animaux, un effet sur la vasoconstriction causée par la norépinéphrine.

Des études sur l'hypertension comportant l'administration de 12,5 à 100 mg de chlorthalidone une fois par jour ont révélé que la courbe dose-réponse demeure plate pour toutes les doses supérieures à 25 mg. Une diminution valable de la tension artérielle pendant 24 heures a été obtenue avec une dose de 25 mg.

Des études *in vivo* et *in vitro* chez le rat ont révélé que la chlorthalidone accroît l'élimination d'eau, de sodium, de chlorure et, à un moindre degré, celle du potassium et du bicarbonate.

On a signalé que la chlorthalidone provoque une hyperglycémie chez le rat après l'administration de doses uniques élevées de ce médicament.

La chlorthalidone n'a pas d'effet sur la circulation rénale ni sur la filtration glomérulaire.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

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

\*L'association fixe renferme de l'aténolol et de la chlorthalidone dans une proportion de 4/1 respectivement.

### 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.

### 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.

### Étude sur la toxicité chronique (un an)

Aucune étude de 12 mois n'a été menée sur la chlorthalidone seule ou en association avec l'aténolol.

## ATÉNOLOL

Espèce	Race	M	F	mg/kg/j	Voie	Durée (mois)	Effet
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, chez 2/10 des sujets soumis à des doses moyennes et chez 7/10 des sujets soumis à des doses élevées. Décès 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 chez 1/10 des sujets soumis à des doses faibles.

### Étude sur la tératologie et la reproduction

#### Association (aténolol/chlorthalidone)

Espèce	Association à des doses variables	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 décès (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 (proportionnelle à la dose) des résorptions embryonnaires

#### Aténolol

Aucune malformation due à l'aténolol n'a été constatée lorsque celui-ci 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 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 nul effet similaire n'ait été observé chez le lapin, il faut noter que cette substance

n'a pas été évaluée 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 deux 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 la gestation au 21<sup>e</sup> jour après la parturition.

### Chlorthalidone

L'administration de diverses doses de chlorthalidone à des souris, des rates, des hamsters et des lapines gravides n'a pas affecté la grosseur de la portée, le poids fœtal ni le nombre de résorptions.

### **Études sur le pouvoir cancérigène**

Ces études n'ont pas été entreprises avec l'association ni avec la chlorthalidone seule.

L'aténolol a été administré à trois groupes de 65 souris mâles et de 65 souris femelles (CR7B1/10J). Le premier groupe n'a reçu aucune dose et les deux autres groupes ont reçu des doses d'aténolol de 150 et de 300 mg/kg/jour pendant une période de 18 mois, suivie d'un temps d'observation de trois mois avec diète contrôlée. On a administré du 2-AAF à un quatrième groupe servant de témoin positif; un cinquième groupe était le témoin négatif. 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 témoins.

Deux études ont été menées chez des rats Alderley Park de souche n° 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 diète contrôlée. Au cours de la deuxième étude, d'une durée de 24 mois, on a utilisé des doses de 75, de 150 et de 300 mg/kg/jour. Les résultats de ces deux études ne montrent aucune différence significative entre le taux de mortalité des groupes traités et celui des groupes témoins. On n'a observé aucun potentiel cancérigène.

## BIBLIOGRAPHIE

Amery A, *et al.*

Mechanism of hypotensive effect during beta-adrenergic blockade in hypertensive patients. Hemodynamic and renin response to a new cardioselective agent; TENORMIN or ICI 66,082. *Am Heart J* 1976;91(5):634-42.

Azzolini A, *et al.*

A new beta-blocker (atenolol) and a diuretic (chlorthalidone) in combination with treatment of hypertension. *Curr Ther Res* 1981;30:691-7.

Barret AM.

The pharmacology of atenolol. *Postgrad Med J* 1977;53(Suppl 3):58-64.

Bateman DN, *et al.*

Atenolol and chlorthalidone in combination for hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:357-63.

Bengtsson C, *et al.*

Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium and serum urate. *Br Med J* 1975;1:197-9.

Boike SC, *et al.*

Atenolol and chlorthalidone in combination for hypertension. *Clin Pharmacol* 1982;1:449-53.

Deacon SP and Barnett D.

Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia. *Br Med J* 1976;2:272-3.

Decelmer PBS, *et al.*

Beta blockers and asthma. *Br Heart J* 1978;40:184-9.

Foex P.

Beta blockade in anaesthesia. *J Clin Hosp Pharm* 1983;8:183-90.

Harms HH and Spoelstra AJG.

Cardiac and bronchial beta adrenoceptor antagonistic potencies of atenolol, metoprolol, acebutolol, practolol, propranolol and pindolol in the anaesthetized dog. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978;5(1):53-9.

Heel RC, *et al.*

Atenolol: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in angina pectoris and hypertension. *Drugs* 1979(6);17:425-60.

Liedholm H, *et al.*

Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:229-31.

Lunell NO, *et al.*

Circulatory and metabolic effects of acute beta 1-blockade in severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58(5):443-5.

Melander A, *et al.*

Transplacental passage of atenolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14(2):93-4.

Milocco I, Axison Lof B, William-Olsson G, Appelgren LK.

Haemodynamic stability during anaesthesia induction and sternotomy in patients with ischaemic heart disease. A comparison of six anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:465-73.

Mulley BA, *et al.*

Placental transfer of chlorthalidone and its elimination in maternal milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;13:129-31.

Pritchard BNC, Battersby LA, Cruickshank JM

Overdosage with b-adrenergic blocking agents. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1984;3:91-111.

Reeves PR, *et al.*

Metabolism of atenolol in man. *Xenobiotica* 1978;8:313-20.

Roberts JG.

Beta-adrenergic blockade and anaesthesia with reference to interactions with anaesthetic drugs and techniques. *Anaesth Intensive Care* 1980;8(3):318-35.

Russell JG, *et al.*

Chlorthalidone in mild hypertension - dose response relationship. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:407-11.

Seedat YK.

Trial of atenolol and chlorthalidone for hypertension in black South Africans. *Br Med J* 1980; 281:1241-3.

Tabachnick IIA, *et al.*

The hyperglycemic activity of benzothiadiazine and other diuretics. *Life Sci* 1965;4:1931-6.

Teeuw AH, *et al.*

Atenolol and chlorthalidone on blood pressure, heart rate and plasma renin activity in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:294-302.

Thorley KT, McAinsh J and Cruickshank JM  
Atenolol in the treatment of pregnancy induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol*  
1981;12(5):725-30.