

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atenolol Denk 50

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : aténolol

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'aténolol.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de lactose monohydraté et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé de couleur blanche et oblong, avec une barre de cassure sur les deux faces, sans inscription.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Troubles cardiovasculaires fonctionnels (syndrome cardiaque hyperkinétique, dérèglement hypertensif)

Angor chronique stable ou angor instable (en cas de tachycardie ou d'hypertension concomitante)

Arythmies supraventriculaires

- mesures thérapeutiques supplémentaires en cas de tachycardie sinusale associée à une thyrotoxicose
- tachycardie supraventriculaire paroxystique
- flutter et fibrillation auriculaires (en cas de réponse insatisfaisante à un traitement par glucosides cardiotoniques à forte dose)

Arythmies ventriculaires, notamment

- extrasystoles ventriculaires dues à une hyperactivité sympathique (effort physique, phase d'induction de l'anesthésie, anesthésie à l'halothane et administration de sympathomimétiques exogènes)
- tachycardies ventriculaires et fibrillation ventriculaire (traitement préventif uniquement, en particulier lorsque les arythmies ventriculaires sont dues à une hyperactivité sympathique)

Hypertension

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie doit être définie individuellement pour chaque patient en fonction du succès thérapeutique. La posologie doit être définie en suivant les recommandations suivantes :

Troubles cardiovasculaires fonctionnels (syndrome cardiaque hyperkinétique, dérèglement hypertensif)

25 mg d'aténolol une fois par jour (soit ½ comprimé pelliculé d'Atenolol Denk 50)

Angor chronique stable ou angor instable

50 mg-100 mg d'aténolol une fois par jour (soit 1-2 comprimé[s] pelliculé[s] d'Atenolol Denk 50). Au-delà, l'augmentation de la dose n'améliorera probablement pas l'efficacité.

Hypertension

Débuter le traitement à 50 mg d'aténolol une fois par jour (soit 1 comprimé pelliculé d'Atenolol Denk 50). Si nécessaire, la posologie quotidienne peut être augmentée au bout d'une semaine à 100 mg d'aténolol (soit 2 comprimés pelliculés d'Atenolol Denk 50). Le plein effet est obtenu au bout d'une à deux semaines. L'association d'Atenolol Denk à d'autres antihypertenseurs est susceptible d'abaisser la tension artérielle encore davantage.

Arythmies supraventriculaires et ventriculaires

50 mg une ou deux fois par jour ou 100 mg d'aténolol une fois par jour (soit 1-2 comprimé[s] pelliculé[s] d'Atenolol Denk 50 ou 2 comprimés pelliculés d'Atenolol Denk 50).

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose d'aténolol doit être adaptée en fonction de la clairance rénale, car l'aténolol est excrété par les reins :

si la clairance de la créatinine est réduite à des niveaux de 10-30 mL/min (créatinine sérique > 1,2 et < 5 mg/dL), il est recommandé de réduire la dose de moitié et à des niveaux < 10 mL/min (créatinine sérique > 5 mg/dL), il est recommandé de réduire la dose standard de trois-quarts.

Patients âgés

Une réduction de la dose peut être envisagée, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Enfants

En l'absence d'expérience concernant l'utilisation de l'aténolol chez les enfants, ce médicament ne doit pas leur être administré.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec suffisamment de liquide avant les repas. Si le traitement par Atenolol Denk 50 doit être interrompu provisoirement ou définitivement après une utilisation prolongée, la diminution doit être progressive, car l'arrêt brutal est susceptible de provoquer une ischémie cardiaque accompagnée d'une exacerbation de l'angor, un infarctus du myocarde ou une exacerbation de l'hypertension.

4.3. Contre-indications

L'aténolol ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active, à d'autres bêta-bloquants ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- insuffisance cardiaque manifeste ;
- choc ;
- bloc AV du deuxième ou troisième degré ;
- maladie du sinus ;
- bloc sino-auriculaire ;

- bradycardie (pouls au repos inférieur à 50 battements par minute avant de débiter le traitement) ;
- hypotension (tension systolique inférieure à 90 mmHg) ;
- acidose ;
- hyperréactivité bronchique (par exemple, en cas d'asthme bronchique) ;
- troubles de la perfusion périphérique à un stade avancé ;
- administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (à l'exception des IMAO-B).

L'administration par voie intraveineuse d'antagonistes calciques de type vérapamil ou diltiazem ou d'autres antiarythmiques (comme le disopyramide) est contre-indiquée chez les patients traités par l'aténolol (sauf en soins intensifs).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un suivi médical particulièrement attentif est requis dans les cas suivants :

- bloc AV du premier degré ;
- diabète avec une glycémie fluctuant considérablement (en raison du risque d'hypoglycémies sévères ; modification possible de la tachycardie due à l'hypoglycémie) ;
- jeûne strict prolongé ou activité physique intense (en raison du risque d'hypoglycémies sévères) ;
- patients présentant un phéochromocytome (tumeur de la médullosurrénale ; traitement préparatoire par alpha-bloquants requis) ;
- patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de psoriasis et chez ceux qui présentent un angor de Prinzmetal, les bêta-bloquants ne doivent être prescrits qu'après évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque, car ils peuvent augmenter le nombre et la fréquence des crises d'angor dans certains cas.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter la sensibilité aux allergènes et la sévérité des réactions anaphylactiques. L'indication doit donc être établie de manière stricte chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité sévère et chez les patients sous traitement de désensibilisation (prudence : réactions anaphylactiques excessives).

L'utilisation de bêta-bloquants peut exacerber les troubles mineurs de la perfusion périphérique.

Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes d'une thyrotoxicose. L'administration de bêta-bloquants diminue la fréquence cardiaque. Dans les rares cas où un patient développe des symptômes cliniques dus à une fréquence cardiaque basse, la dose peut être réduite.

Les bêta-bloquants ne doivent pas être arrêtés brutalement si le patient souffre d'une maladie cardiaque ischémique.

Les bêta-bloquants sont susceptibles d'augmenter la résistance des voies aériennes chez les asthmatiques. Ils doivent donc être utilisés avec prudence. En cas d'augmentation de la résistance des voies aériennes, l'aténolol doit être arrêté et un traitement bronchodilatateur (salbutamol, par exemple) doit être administré.

L'utilisation de l'aténolol peut produire des résultats positifs aux tests antidopage.

Ce médicament contient du lactose.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions suivantes ont été décrites lorsque l'aténolol a été utilisé en association avec les médicaments ci-dessous :

- Antihypertenseurs, diurétiques, vasodilatateurs, antidépresseurs tricycliques, barbituriques, phénothiazines : exacerbation de l'effet hypotenseur de l'aténolol.
- Antiarythmiques : exacerbation des effets cardio-dépresseurs de l'aténolol.
- Antagonistes calciques de type vérapamil et diltiazem : hypotension, bradycardie ou autres arythmies cardiaques et insuffisance cardiaque (suivi étroit des patients). Ces antagonistes calciques doivent être administrés au moins 48 heures après l'arrêt de l'aténolol.
- Antiarythmiques de classe I (disopyramide, par exemple) et amiodarone : risque d'exacerbation de l'effet sur le temps de conduction auriculoventriculaire et risque d'induction d'un effet inotrope négatif.
- Antagonistes calciques de type nifédipine : exacerbation de l'hypotension et, dans des cas isolés, développement d'une insuffisance cardiaque chez les patients présentant une altération latente de la fonction cardiaque.
- Glucosides cardiotoniques, réserpine, alpha-méthyl dopa, guanfacine, clonidine : bradycardie, retard de conduction cardiaque.
- En cas d'arrêt brutal de la clonidine utilisée en association avec l'aténolol, la tension artérielle risque d'augmenter excessivement. La clonidine ne peut donc être arrêtée que si l'administration de l'aténolol a été interrompue plusieurs jours auparavant. La dose de clonidine peut ensuite être réduite progressivement (voir le résumé des caractéristiques du produit de la clonidine). Après l'arrêt de la clonidine, attendre plusieurs jours avant de débiter un traitement par l'aténolol.
- Antidiabétiques oraux, insuline : exacerbation de l'effet hypoglycémiant de l'aténolol. Les signes avertisseurs de l'hypoglycémie, en particulier la tachycardie et les tremblements, sont masqués ou atténués. Un contrôle régulier de la glycémie est donc nécessaire.
- Noradrénaline, adrénaline : peut neutraliser l'effet hypotenseur des bêta-bloquants, hausse excessive de la tension artérielle possible.
- Indométacine, ibuprofène : risque de diminution de l'effet hypotenseur de l'aténolol.
- Narcotiques, anesthésiques : intensification de la chute de tension artérielle, effet inotrope négatif cumulatif (l'anesthésiste doit être averti du traitement par l'aténolol : l'anesthésique choisi doit avoir l'effet inotrope négatif le plus faible possible. L'utilisation concomitante de bêta-bloquants et d'anesthésiques est susceptible d'atténuer la tachycardie réflexe et d'augmenter le risque d'hypotension. Les anesthésiques ayant un effet cardio-dépresseur doivent être évités).
- Myorelaxants périphériques (halogénure de suxaméthonium, tubocurarine, par exemple) : exacerbation et allongement de l'effet myorelaxant de l'aténolol (l'anesthésiste doit être averti du traitement par l'aténolol).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

L'aténolol ne peut être utilisé pendant la grossesse qu'après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice/risque. Une surveillance médicale particulièrement attentive est requise pendant l'allaitement.

Grossesse

L'aténolol traverse la barrière placentaire et atteint à peu près les mêmes concentrations dans le sang ombilical que dans le sang maternel.

En l'absence d'expérience concernant l'utilisation de l'aténolol au cours du premier trimestre de grossesse, le risque d'effets délétères sur le fœtus ne peut pas être exclu. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes de l'aténolol, mais des effets embryotoxiques ont été observés (voir rubrique 5.3).

L'aténolol a été utilisé sous étroite surveillance médicale au cours du troisième trimestre de grossesse chez des patientes traitées par des antihypertenseurs. Dans ce cas, le traitement de l'hypertension légère à modérée a été associé à une inhibition de la croissance intra-utérine.

Lorsque le traitement a été administré peu avant le terme, un risque de bradycardie, d'hypoglycémie et de dépression respiratoire (asphyxie néonatale) chez le nouveau-né a été décrit et des cas de bêta-blocage ont été observés. L'aténolol doit donc être arrêté 24 à 48 heures avant l'accouchement.

Allaitement

L'aténolol s'accumule dans le lait maternel, où il atteint des taux plusieurs fois supérieurs à ceux relevés dans le sérum maternel. Bien que la quantité de substance active absorbée avec le lait ne présente pas de risque pour les nourrissons, les signes de bêta-blocage doivent être surveillés chez ces derniers.

Pour les nouveau-nés de mères traitées par l'aténolol à la naissance ou pendant l'allaitement, le risque d'hypoglycémie et de bradycardie est susceptible d'être plus élevé. L'aténolol doit être utilisé avec prudence pendant la grossesse ou l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement par ces médicaments requiert un suivi médical régulier. Les réactions sont variables selon les personnes, mais elles peuvent altérer la capacité de réaction à un point tel que l'aptitude à la conduite d'un véhicule, à l'utilisation de machines ou au travail sans soutien de sécurité peut être réduite. Ceci concerne particulièrement le début du traitement, la période suivant une augmentation de la dose et la période suivant un changement de marque, ainsi que l'association à de l'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont classées selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : purpura, thrombopénie

Affections du système immunitaire :

Très rare : exacerbation des réactions allergiques ne répondant pas aux doses habituelles d'adrénaline, hausse de la numération des ANA (dont les implications cliniques n'ont pas encore été définies)

Affections endocriniennes :

Peu fréquent : diabète latent, exacerbation d'un diabète manifeste

Affections du système nerveux :

Fréquent : étourdissements, sudation

Peu fréquent : hausse de l'activité onirique, insomnie

Rare : hallucinations, psychoses, confusion, somnolence, paresthésie, céphalées, humeur dépressive, cauchemars

Fréquence indéterminée : affections du système nerveux central

Affections oculaires :

Peu fréquent : conjonctivite

Rare : troubles de la vision, diminution de la production lacrymale (les porteurs de lentilles de contact doivent en tenir compte)

Affections cardiaques :

Fréquent : bradycardie

Rare : exacerbation de l'insuffisance cardiaque, troubles de la conduction auriculoventriculaire

Très rare : crises exacerbées chez les patients atteints d'angor

Affections vasculaires :

Fréquent : extrémités froides

Rare : hypotension avec dérèglement orthostatique ou syncope, exacerbation des symptômes chez les patients présentant des troubles de la perfusion périphérique (y compris les patients atteints de claudication intermittente) ou des spasmes dans les artères des doigts (syndrome de Raynaud)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Rare : dyspnée due à une possible augmentation de la résistance des voies aériennes chez les patients enclins aux réactions bronchospastiques (en particulier en cas de troubles obstructifs des voies aériennes)

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation, diarrhée)
Rare : sécheresse buccale

Affections hépatobiliaires :

Peu fréquent : augmentation des taux de transaminases
Rare : lésion hépatique, y compris cholestase intrahépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : réactions allergiques cutanées (rougeur, prurit, exanthème), alopecie, induction ou exacerbation du psoriasis en plaques, exanthème psoriasiforme

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : faiblesse musculaire, spasmes musculaires
Fréquence indéterminée : syndrome pseudo-lupique

Affections des organes de reproduction et du sein :

Rare : troubles de la libido et impuissance

Troubles généraux :

Fréquent : fatigue

Remarques particulières :

Une détérioration de la fonction rénale ayant été observée pendant le traitement par d'autres bêta-bloquants dans de très rares cas chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, une surveillance appropriée de la fonction rénale est requise pendant l'utilisation de l'aténolol.

Une atteinte hépatique sévère étant susceptible de se développer pendant le traitement par d'autres bêta-bloquants, la fonction hépatique doit être régulièrement surveillée pendant le traitement par l'aténolol.

Des troubles du système nerveux central peuvent survenir, en particulier en début de traitement.

Suite à la pratique prolongée d'un jeûne strict ou d'une activité physique intense, des hypoglycémies peuvent survenir pendant le traitement concomitant par l'aténolol. Les signes avertisseurs de l'hypoglycémie (en particulier, la tachycardie et les tremblements) peuvent être masqués.

Des troubles du métabolisme des lipides peuvent survenir durant le traitement par l'aténolol. Bien que le taux de cholestérol total reste essentiellement normal, une baisse du cholestérol HDL et une hausse des taux plasmatiques de triglycérides ont été observées.

Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, les signes cliniques de la thyrotoxicose (tachycardie, tremblements, par exemple) peuvent être masqués pendant le traitement par l'aténolol.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

Symptômes

Selon le degré d'intoxication, le tableau clinique se caractérise essentiellement par des symptômes cardiovasculaires et liés au système nerveux central. Le surdosage peut entraîner une hypotension sévère, une bradycardie pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, une insuffisance cardiaque et un choc cardiogénique. En outre, des problèmes respiratoires, des bronchospasmes, des vomissements, une altération de la conscience et, occasionnellement, des convulsions généralisées peuvent survenir.

Prise en charge

En cas de surdosage ou de chute de la fréquence cardiaque et/ou de la tension artérielle engageant le pronostic vital, le traitement par l'aténolol doit être interrompu.

Les signes vitaux doivent être surveillés et, si nécessaire, corrigés dans un service de soins intensifs. La prise en charge générale visant à réduire l'absorption devra inclure un lavage gastrique, ainsi que l'administration de charbon actif et d'un laxatif. En cas de choc et d'hypotension, des perfusions de plasma ou d'autres substances appropriées peuvent être administrées.

Une bradycardie sévère pourra être traitée comme suit :

Atropine : bolus de 0,5-2,0 mg par voie intraveineuse

Glucagon : d'abord 1-10 mg par voie intraveineuse, puis une perfusion continue de 2-2,5 mg par heure.

Si l'effet produit n'est pas satisfaisant, des sympathomimétiques (dopamine, dobutamine, isoprénaline, orciprénaline et adrénaline) pourront être administrés en fonction du poids et de l'effet.

En cas d'hypotension et d'insuffisance cardiaque, de la dobutamine (perfusion intraveineuse de 2,5-10 µg/kg/min) pourra également être utilisée en raison de son effet inotrope positif.

En cas de bradycardie réfractaire, une stimulation cardiaque temporaire peut être instaurée.

En cas de bronchospasmes, il est possible d'administrer des bêta-2 mimétiques en aérosol (ou par voie intraveineuse si l'effet n'est pas satisfaisant) ou de l'aminophylline IV.

Il est recommandé d'administrer du diazépam lentement par voie intraveineuse en cas de convulsions généralisées.

L'aténolol est dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bêta-bloquants

Code ATC : C07AB03

L'aténolol est un bêta-bloquant hydrophile ayant une sélectivité bêta-1 relative (« cardio-sélectivité »), sans activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) et sans effet stabilisant de membrane. La sélectivité bêta-1 diminue à mesure que la dose augmente.

Selon l'intensité du tonus sympathique, la substance diminue la fréquence cardiaque et la contractilité (effet inotrope négatif), la vitesse de conduction AV et l'activité de la rénine plasmatique. L'aténolol peut augmenter le tonus du muscle lisse en inhibant les récepteurs bêta-2.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Suite à l'administration par voie orale, environ 50 % de l'aténolol sont absorbés dans le tractus gastrointestinal. L'aténolol n'étant pas soumis à l'effet de premier passage, sa disponibilité systémique est d'environ 50 %. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints au bout de 2 à 4 heures. Le taux de liaison avec les protéines plasmatiques est d'environ 3 % ; le volume de distribution relatif est

de 0,7 L/kg. Étant donnée sa faible solubilité dans les lipides, l'aténolol ne franchit la barrière hémato-encéphalique que dans une mesure limitée.

L'aténolol est métabolisé dans une mesure assez limitée. Aucun métabolite actif cliniquement significatif ne se forme.

Environ 90 % de l'aténolol disponible au niveau systémique est éliminé sous forme inchangée par les reins dans les 48 heures. La demi-vie d'élimination de l'aténolol chez les patients ayant une fonction rénale normale est de 6 à 10 heures. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, la demi-vie d'élimination peut atteindre 140 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Voir rubrique 4.9.

Toxicité chronique

Les rats et les chiens qui ont reçu de l'aténolol à différentes posologies pendant une durée prolongée (3-12 mois) n'ont pas présenté de changement biochimique, morphologique ou hématologique significatif. Une augmentation du poids du cœur et de la rate a été observée à très fortes doses.

Potentiel mutagène et cancérogène

L'aténolol n'a pas fait l'objet de tests approfondis de mutagenicité. À ce jour, les tests *in vitro* et *in vivo* ont été clairement négatifs.

Les études à long terme chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène de l'aténolol.

Toxicité sur les fonctions de reproduction

Le potentiel embryotoxique de l'aténolol a été étudié chez deux espèces animales (le rat et le lapin). Des résorptions fœtales se sont produites à des doses inférieures à la plage toxique pour la mère. Aucune malformation n'a été observée. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été établi.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, povidone K29/32, talc, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium [végétal], amidon de maïs, amidon (de maïs) pré-gélatinisé, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 6000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température inférieure à 30 °C.

Conserver dans l'emballage original afin d'en protéger le contenu de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/aluminium.

Conditionnement : 100 comprimés pelliculés

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Prinzregentenstr. 79
81675 München
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN ALLEMAGNE

15524.00.00

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION EN ALLEMAGNE

24.10.1989

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2020

11. RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale – Liste I