

PARTIE G : Le RCP (Résumé des Caractéristiques des Produits)

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

1.1 Nom du produit : KOTEN-50

1.2 Force : Comprimés d'Aténolol BP 50 mg

1.3 Forme posologique pharmaceutique : comprimés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Aténolol BP...50mg

Couleur : dioxyde de titane, jaune orangé

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Les comprimés KOTEN-50 sont des comprimés enrobés biconvexes circulaires oranges portant l'inscription "ATEN 50" sur une face et sans défaut sur l'autre face, sans aucun défaut visible.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés d'Aténolol sont indiqués dans le traitement de l'hypertension, de l'angine de poitrine, des arythmies cardiaques et pour réduire le risque de mortalité et de récurrence d'infarctus du myocarde chez les survivants d'un infarctus aigu du myocarde.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Administration par voie orale. A prendre avec un verre d'eau.

La posologie adulte des comprimés d'Aténolol est la suivante :

Hypertension : 50 mg par jour.

Angine : 100 mg par jour en 1 ou 2 prises

Arythmies : 50 à 100 mg par jour

Infarctus du myocarde : Intervention précoce dans les 12 heures suivant l'infarctus du myocarde, par injection intraveineuse d'Aténolol pendant 5 minutes. puis par voie orale, 50 mg après 15 minutes, 50 mg après 12 heures, puis 100 mg par jour.

Insuffisance rénale : Max. 50 mg par jour (10 mg un jour sur deux I.V.) si eGFR 15-35 ml/min/1,73 m² ; max. 25 mg par jour ou 50 mg un jour sur deux (10 mg tous les 4 jours I.V.) si eGFR inférieur à 15 ml/min/1,73 m².

Les comprimés d'Aténolol ne sont pas recommandés pour une utilisation chez les enfants.

4.3 Contre-indications

Les comprimés d'Aténolol sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'asthme, d'insuffisance cardiaque non contrôlée, d'angine de Prinzmetal, de bradycardie marquée, d'hypotension, de maladie du

sinus, de bloc AV du deuxième ou du troisième degré, de choc cardiogénique, d'acidose métabolique, de maladie artérielle périphérique grave, de phéochromocytome.

Les bêta-bloquants, y compris ceux considérés comme cardiosélectifs, doivent généralement être évités chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou de bronchospasme. Cependant, lorsqu'il n'y a pas d'alternative, un bêtabloquant cardiosélectif peut être administré à ces patients avec prudence et sous surveillance spécialisée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par Aténolol ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients atteints de cardiopathie ischémique. Un traitement substitutif doit être envisagé pour prévenir l'exacerbation de l'angine de poitrine, l'hypertension de rebond, l'infarctus du myocarde, les arythmies ventriculaires et la mort subite d'origine cardiaque. Le traitement doit être interrompu pendant une à deux semaines.

Une grande prudence doit être exercée lors de l'administration d'Aténolol à des patients souffrant d'angine de Prinzmetal, à des patients présentant une faible réserve cardiaque et à des troubles de la circulation artérielle périphérique.

Lorsqu'un patient doit subir une intervention chirurgicale et qu'une décision est prise d'interrompre le traitement par bêta-bloquant, cela doit être fait au moins 24 heures avant l'intervention. L'évaluation du rapport bénéfice/risque de l'arrêt du bêta-blocage doit être effectuée pour chaque patient. Si le traitement est poursuivi, un anesthésique avec peu d'activité inotrope négative doit être choisi pour minimiser le risque de dépression myocardique. Le patient peut être protégé contre les réactions vagues par l'administration intraveineuse d'atropine.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter à la fois la sensibilité aux allergènes et la gravité des réactions anaphylactiques et peuvent également réduire la réponse à l'adrénaline. Ils peuvent démasquer la myasthénie grave ou potentialiser l'état myasthénique.

Les patients atteints de psoriasis ne doivent recevoir des bêta-bloquants qu'après un examen attentif, car le psoriasis peut être aggravé.

L'Aténolol doit être utilisé avec prudence chez les diabétiques sujets à des épisodes fréquents d'hypoglycémie. Les symptômes d'hypoglycémie et d'hyperthyroïdie peuvent être masqués.

Si l'utilisation d'Atenolol chez les patients asthmatiques ou ayant des antécédents de maladie obstructive des voies respiratoires est inévitable, le risque d'induction de bronchospasme doit être apprécié et des précautions appropriées doivent être prises. Si un bronchospasme se produit, celui-ci sera généralement inversé par des bronchodilatateurs couramment utilisés tels que le salbutamol ou l'isoprénaline.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou un dysfonctionnement hépatique, l'Aténolol doit être utilisé avec prudence et une réduction de la posologie doit être envisagée.

Des précautions et une attention particulières doivent être prises lors de l'instauration du traitement par Atenolol chez les patients présentant un bloc cardiaque du premier degré, des troubles circulatoires artériels périphériques moins graves et ceux chez qui les signes d'insuffisance cardiaque ont été contrôlés.

L'Aténolol peut masquer les signes de thyrotoxicose et les symptômes d'hypoglycémie (en particulier la tachycardie).

Utiliser avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale.

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

Effets d'autres médicaments sur l'Aténolol :

Les médicaments antiarythmiques de classe I (par exemple, le disopyramide et l'amiodarone) peuvent potentialiser les effets de l'Aténolol, entraînant une bradycardie sévère, une asystolie et une insuffisance cardiaque.

Les médicaments réduisant les catécholamines (par exemple la réserpine) et les inhibiteurs calciques (par exemple, le vérapamil, la nifédipine et le diltiazem) peuvent avoir un effet additif lorsqu'ils sont administrés avec des bêta-bloquants comme l'Aténolol. Cela peut entraîner une hypotension sévère, une bradycardie et une insuffisance cardiaque. L'Aténolol ne doit pas être administré avec le vérapamil/diltiazem ou dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement et vice versa.

Certains antihistaminiques de deuxième génération, notamment la terfénadine et l'astémizole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT et au développement de torsades de pointes, une arythmie ventriculaire potentiellement mortelle. L'administration concomitante avec l'Aténolol doit être évitée.

Les interactions médicamenteuses ci-dessus sont mortelles et potentiellement mortelles.

L'administration concomitante des médicaments suivants augmente l'effet hypotenseur de l'Aténolol : inhibiteurs de l'ECA, bloqueurs des neurones adrénergiques, aldesleukine, alphabloquants, anesthésiques, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, IMAO, anxiolytiques et hypnotiques, bloqueurs des canaux calciques, diazoxide, lévodopa, méthyl dopa, , Alprostadil, Vasodilatateurs tels que hydralazine, minoxidil ou nitroprussiate de sodium, Nitrates, Prostaglandines, Antihypertenseurs vasodilatateurs. La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par Atenolol en raison du risque accru d'hypotension.

L'administration concomitante des médicaments suivants antagonise l'effet hypotenseur de l'Aténolol : analgésiques, corticostéroïdes, œstrogènes flécaïnide : risque accru de dépression myocardique et de bradycardie.

Antidiabétiques : l'Aténolol peut masquer les signes avant-coureurs d'hypoglycémie tels que les tremblements et peut augmenter l'effet hypoglycémiant de l'insuline cardiaque.

Glycosides : risque accru de bloc AV et de bradycardie

Clonidine : risque accru d'hypertension de sevrage (retirer l'Aténolol plusieurs jours avant de retirer lentement la clonidine)

Diurétiques : Augmentation de l'effet hypotenseur et risque d'arythmie ventriculaire accru par l'hypokaliémie causée par les diurétiques de l'anse ou thiazidiques.

Ergotamine et Méthysergide : Augmentation de la vasoconstriction périphérique

Moxisylyte : hypotension orthostatique sévère possible

Sympathomimétiques tels que l'adrénaline, la dobutamine, la noradrénaline : Risque accru d'hypertension sévère et de bradycardie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de l'Aténolol chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation des comprimés KOTEN pendant la grossesse.

Allaitement maternel

L'Aténolol/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les nouveau-nés nés de mères recevant de l'Aténolol au moment de la parturition ou de l'allaitement peuvent présenter un risque d'hypoglycémie et de bradycardie

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

Il est peu probable que l'utilisation entraîne une altération de l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ou de la fatigue peuvent parfois survenir.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés à la dose les plus courants sont la fatigue et la transpiration.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles psychiatriques:	Commun :	Troubles du sommeil du type observé avec d'autres bêta-bloquants.
	Peu fréquent	Changements d'humeur, dépression, anxiété, cauchemars, confusion, psychoses et hallucinations.
Troubles du système nerveux :	Peu fréquent	Vertiges, maux de tête, paresthésie des extrémités.
Troubles oculaires :	Peu fréquent	Yeux secs, troubles de la vision, troubles visuels.
Troubles cardiaques :	Commun	Bradycardie.
	Peu fréquent	Détérioration de l'insuffisance cardiaque, précipitation d'un bloc cardiaque.
Troubles vasculaires :	Commun	Extrémités froides.
	Peu fréquent	L'hypotension orthostatique, qui peut être associée à une syncope, une claudication intermittente, peut être augmentée si elle est déjà présente, chez les patients sensibles au phénomène de Raynaud.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Peu fréquent	Un bronchospasme peut survenir chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou ayant des antécédents de plaintes asthmatiques.
Problèmes gastro-intestinaux:	Commun	Troubles gastro-intestinaux, constipation.
	Peu fréquent	Bouche sèche.
Troubles hépatobiliaires :	Commun	Élévations des taux de transaminases.

	Peu fréquent:	Toxicité hépatique, y compris la cholestase intra-hépatique.
--	---------------	--

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	Peu fréquent	Alopécie, réactions cutanées psoriasiformes, exacerbation du psoriasis, éruptions cutanées.
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein :	Peu fréquent	Impuissance.

4.9 Surdosage

Les effets peuvent inclure une bradycardie, un bloc de conduction cardiaque, une hypotension, une insuffisance cardiaque et un choc cardiogénique. Des convulsions, un coma, un bronchospasme, une dépression respiratoire et une bronchoconstriction peuvent également survenir bien que rarement. Traitement : La bradycardie associée à une hypotension sévère doit être traitée avec de l'atropine par voie intraveineuse suivie d'une perfusion lente d'isoprénaline/glucagon si nécessaire. Le choc cardiogénique insensible à l'atropine est probablement mieux traité par une injection intraveineuse de glucagon.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'Aténolol est un bêta-bloquant, qui est bêta1-sélectif (c'est-à-dire qu'il agit préférentiellement sur les récepteurs bêta1-adrénérgiques du cœur). La sélectivité diminue avec l'augmentation de la dose.

L'Aténolol est dépourvu d'activités sympathomimétiques intrinsèques et de stabilisation membranaire et, comme les autres bêta-bloquants, a des effets inotropes négatifs (et est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque non contrôlée).

Comme pour les autres bêta-bloquants, le mode d'action de l'Aténolol dans le traitement de l'hypertension n'est pas clair. C'est probablement l'action de l'Aténolol dans la réduction de la fréquence cardiaque et de la contractilité, qui le rend efficace pour éliminer ou réduire les symptômes des patients souffrant d'angine. Il est peu probable que des propriétés auxiliaires supplémentaires possédées par le S (-) Aténolol, par rapport au mélange racémique, donnent lieu à des effets thérapeutiques différents.

Efficacité et sécurité cliniques

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

L'Aténolol est efficace pendant au moins 24 heures après une dose orale unique. Le médicament facilite l'observance par son acceptabilité pour les patients et la simplicité de dosage. La gamme de doses étroite et la réponse précoce du patient garantit que l'effet du médicament chez les patients individuels est rapidement démontré. L'Aténolol est compatible avec les diurétiques, les autres agents hypotenseurs et les anti-angineux (voir rubrique 4.5). Puisqu'il agit préférentiellement sur les récepteurs bêta du cœur, l'Aténolol peut, avec précaution, être utilisé avec succès dans le traitement des patients atteints de maladies respiratoires, qui ne tolèrent pas les bêta-bloquants non sélectifs.

Une intervention précoce avec l'Aténolol dans l'infarctus aigu du myocarde réduit la taille de l'infarctus et diminue la morbidité et la mortalité. Moins de patients avec une menace d'infarctus évoluent vers un infarctus franc; l'incidence des arythmies ventriculaires est diminuée et un soulagement marqué de la douleur peut entraîner une réduction du besoin d'analgésiques opiacés. La mortalité précoce est diminuée. L'Aténolol est un traitement complémentaire aux soins coronariens standard.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de l'Aténolol après administration orale est constante mais incomplète (environ 40 à 50 %), les concentrations plasmatiques maximales survenant 2 à 4 heures après l'administration. La biodisponibilité est diminuée de 20 % lorsqu'elle est prise avec de la nourriture. Il existe une relation linéaire entre la dose et la concentration plasmatique. La variabilité inter-sujets de l'ASC et de la Cmax est d'environ 30 à 40 %. Il n'y a pas de métabolisme hépatique significatif de l'Aténolol et plus de 90 % de celui absorbé atteint la circulation systémique sans altération.

Distribution

L'Aténolol pénètre mal dans les tissus en raison de sa faible solubilité dans les lipides et de sa faible concentration dans les tissus cérébraux. Le volume de distribution est de 50 à 75 L. La liaison aux protéines est faible (environ 3 %). La plus grande partie d'une dose absorbée (85-100 %) est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Élimination

La clairance est d'environ 6 l/h et la demi-vie est d'environ 6 à 9 heures. Chez les patients âgés, la clairance est diminuée et la demi-vie d'élimination augmentée. La clairance est corrélée à la fonction rénale et l'élimination est prolongée chez les patients insuffisants rénaux. L'insuffisance hépatique n'influence pas la pharmacocinétique de l'Aténolol.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicologie de la reproduction

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez les souris mâles ou femelles après avoir reçu des doses de 200 mg/kg/jour, équivalent à 200 fois la dose humaine maximale. Chez l'homme, on sait que l'Aténolol traverse le placenta et que les fœtus exposés au médicament sont plus petits que prévu compte tenu de l'âge gestationnel. Une résorption embryo-fœtale a été observée chez le rat à des doses de 50 mg/kg/jour, soit 50 fois la dose humaine maximale, mais pas chez le lapin à des doses de 25 mg/kg/jour.

Carcinogénèse, mutagenèse

Des études chez le rat et la souris à des doses de 300 mg/kg/jour, équivalent à 150 fois la dose humaine maximale recommandée, pendant des durées de 18 et 24 mois n'ont montré aucune cancérogénicité. Une étude chez le rat à des doses de 500 à 1 500 mg/kg/jour, 250 à 750 fois la dose humaine maximale, a entraîné une augmentation des tumeurs médullaires bénignes des surrénales chez les deux sexes et une augmentation des fibroadénomes mammaires chez les femelles.

L'Aténolol n'a montré aucune mutagénicité dans le test d'Ames utilisant *S. typhinarium*, le test de létalité dominante chez la souris ou le test cytogénétique in vivo sur des cellules ovariennes de hamster chinois.

6 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients –

Amidon de maïs, Lactose monohydraté, Dioxyde de silicium colloïdal, Cellulose microcristalline (PH 101), Luaryl sulfate de sodium, stéarate de magnésium, povidonepyrrolidone, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, talc purifié, poudre fine d'acide stéarique, HPMC, phtalate de dibutyle, dioxyde de titane, laque jaune orangé, alcool isopropylique.

6.2 Incompatibilités – Sans objet

6.3 Durée de conservation :

Durée de conservation proposée : 36 mois (3 ans)

6.4 Précautions particulières de conservation :

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage :

Boîte de 2X14 (Blister ALU/PVC)

6.6 Précautions particulières d'élimination :

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

KOPRAN LIMITED, INDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Demande d'inscription

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Demande d'AMM

10 DATE DE REVISION DU TEXTE

Octobre 2019.