

MONOGRAPHIE

PrTEVETEN[®]

Comprimés de mésylate d'éprosartan

(renfermant 400 mg ou 600 mg d'éprosartan)

Antagoniste du récepteur (AT₁) de l'angiotensine II

BGP Pharma ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de préparation :
le 22 décembre 2014

Date de la dernière révision :
le 04 septembre, 2018

Date de révision :
Le 3 juillet 2020

N^o de contrôle : 237726

[®] Marque déposée d'Abbott Products Operations AG. Usager autorisé : BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
ÉTUDES CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
TOXICOLOGIE	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	36
^{PR} TEVETEN®	36

PrTEVETEN®

Comprimés de mésylate d'éprosartan

(renfermant 400 mg ou 600 mg d'éprosartan)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 400 mg	croscarmellose sodique, hypromellose, lactose (sous forme de 28,8 mg de monohydrate de lactose), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane
	Comprimés / 600 mg	crospovidone, hypromellose, lactose (sous forme de 43,3 mg de monohydrate de lactose), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVETEN (mésylate d'éprosartan) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

TEVETEN peut s'utiliser seul ou en concomitance avec les diurétiques thiazidiques.

Pour de plus amples renseignements sur l'administration concomitante de TEVETEN et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Gériatrie

Chez les patients âgés atteints d'hypertension essentielle, l'éprosartan, pris une fois par jour pendant 12 semaines à raison de doses de 600 à 800 mg, s'est avéré être un traitement à la fois efficace et bien toléré. Au terme de l'étude, on a noté, pour les deux traitements, des réductions

cliniquement significatives et utiles de la TAS et de la TAD en position assise par comparaison aux valeurs de départ. Cependant, une prudence appropriée est toutefois de mise au moment de prescrire le médicament à des personnes âgées puisqu'une vulnérabilité accrue à l'effet médicamenteux est possible dans cette tranche de patients. (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité chez les jeunes patients restent à déterminer.

CONTRE-INDICATIONS

TEVETEN (mésylate d'éprosartan) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa composition ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Femmes enceintes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).
- Femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent).
- Patients présentant une galactosémie, un trouble héréditaire rare, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance).
- Patients présentant une maladie rénovasculaire bilatérale avec anomalies hémodynamiques importantes ou une sténose grave sur rein fonctionnel unique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins).
- Administration en association avec des inhibiteurs de l'ECA chez les patients atteints de néphropathie diabétique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone [SRAA]).

L'administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), comme TEVETEN, en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients atteints de diabète (type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 ml/min/1,73 m²) est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone [SRAA], MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins, Insuffisance rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

L'administration d'antagonistes du récepteur (AT₁) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut causer des dommages au fœtus, voire son décès. L'administration de TEVETEN doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation d'un état de grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.)

Généralités

Comme il a été observé pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'éprosartan et les autres antagonistes de l'angiotensine sont apparemment moins efficaces pour abaisser la tension artérielle chez les personnes de race noire que chez les autres personnes, possiblement en raison de la prévalence plus élevée de faible taux de rénine chez les personnes de race noire hypertendues.

Appareil cardiovasculaire

Sténose des valvules aortiques et mitrales / cardiomyopathie hypertrophique :

Comme avec tous les vasodilatateurs, l'éprosartan doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une sténose des valvules aortiques et mitrales ou une cardiomyopathie hypertrophique. Il est à craindre, sur le plan théorique, que les patients porteurs d'un rétrécissement aortique puissent être particulièrement exposés à une diminution de l'irrigation coronarienne lorsqu'ils sont traités par des vasodilatateurs puisqu'ils ne parviennent pas à une diminution aussi importante de la postcharge.

Hypotension :

À l'occasion, une hypotension symptomatique est survenue après l'administration d'éprosartan, parfois après la première dose. Elle risque davantage de survenir chez les patients qui ont subi une déplétion du volume de liquides par suite d'un traitement diurétique, d'une restriction alimentaire à l'égard du sel, d'une dialyse, d'une diarrhée ou de vomissements. Chez ces patients, en raison d'une baisse éventuelle de la tension artérielle, il convient de corriger ces états avant d'instaurer le traitement, et une étroite surveillance médicale s'impose. Des considérations semblables s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident cérébrovasculaire.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des données indiquent que l'administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), comme TEVETEN, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en concomitance avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, notamment d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Par conséquent, l'administration de TEVETEN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration d'ARA, y compris de TEVETEN, en concomitance avec d'autres agents bloquant le SRAA, comme les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez quelque patient que ce soit, car un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Si le recours à une double inhibition est absolument nécessaire, elle ne doit être administrée que sous la surveillance d'un spécialiste, et la fonction rénale, les électrolytes et la tension artérielle doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et fréquente. L'administration concomitante d'ARA et d'inhibiteurs de l'ECA chez les patients atteints de néphropathie diabétique est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pour obtenir des renseignements additionnels, voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Système endocrinien/métabolisme

Hyperkaliémie

Pendant un traitement par un médicament qui agit sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, dont l'éprosartan, une hyperkaliémie peut survenir, surtout en présence d'insuffisance rénale et (ou) cardiaque. Une surveillance adéquate du taux de potassium sérique est recommandée chez les patients à risque.

À la lumière de l'expérience acquise par l'utilisation d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'administration d'éprosartan en concomitance avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des succédanés du sel contenant du potassium ou tout médicament pouvant augmenter le taux de potassium (par exemple, l'héparine, les médicaments contenant de la triméthoprimine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) peut entraîner une augmentation du taux de potassium sérique. Par conséquent, l'administration de ces médicaments en concomitance avec l'éprosartan doit se faire avec prudence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Hyperaldostéronisme primaire

Il n'est pas recommandé d'utiliser l'éprosartan en présence d'hyperaldostéronisme primaire.

Foie/voies biliaires/pancréas

L'éprosartan a peu été utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, une attention particulière doit être portée chez cette population de patients.

En fonction de données pharmacocinétiques qui confirment des concentrations plasmatiques accrues d'éprosartan chez les patients atteints d'insuffisance hépatique après l'administration de TEVETEN (mésylate d'éprosartan), il faudrait envisager une dose initiale moins élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou qui ont des antécédents d'insuffisance hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Système nerveux

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser de la machinerie

L'effet de l'éprosartan sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie n'a pas été étudié. Lorsqu'on conduit un véhicule ou qu'on utilise de la machinerie, il faut tenir compte du risque d'étourdissements occasionnels ou d'asthénie pouvant accompagner la prise d'un médicament antihypertenseur.

Reins

Insuffisance rénale :

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, on a observé des modifications de la fonction rénale chez les personnes sensibles. Lorsque la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme dans les cas de sténose bilatérale des artères rénales, de sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et (ou) au décès. Le risque est accru chez les patients sensibles recevant un diurétique en concomitance.

L'administration d'ARA, y compris de TEVETEN, en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 2).

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine $\geq 30 \text{ mL/min}$). Il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'éprosartan à des patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min ou qui sont dialysés. L'utilisation d'éprosartan devrait comporter une évaluation appropriée de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Administration chez les insuffisants rénaux).

Transplantation rénale

L'éprosartan n'a pas été utilisé chez des patients ayant subi une transplantation rénale récemment.

Sensibilité/Résistance

Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne devraient pas prendre ce médicament (voir CONTRE-INDICATIONS).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent donner lieu à une morbidité fœtale et néonatale, voire au décès du fœtus, lorsqu'on les administre à des femmes enceintes. Dès qu'une grossesse est décelée, l'administration de TEVETEN devrait donc cesser dans les plus brefs délais (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation d'ARA n'est pas recommandée durant la grossesse. Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suivant l'exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (autre classe de produits thérapeutiques interférant avec le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; on ne peut toutefois écarter une faible augmentation du risque. Compte tenu des données actuelles disponibles sur le risque lié aux ARA, il se peut que cette classe de médicaments comporte des risques analogues. Les patientes prévoyant devenir enceintes devraient donc recevoir un traitement antihypertensif de rechange dont le profil d'innocuité est établi durant la grossesse. Lorsque la grossesse est confirmée, le traitement par antagoniste de l'angiotensine II doit être interrompu le plus tôt possible et, le cas échéant, il faut amorcer un traitement de rechange approprié.

Il est connu que l'utilisation des ARA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse donne lieu à un phénomène de fœtotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, ossification crânienne retardée) ainsi que de toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Les nourrissons exposés *in utero* à un ARA devraient être mis sous observation étroite en cas d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut prendre soin de maintenir la tension artérielle et l'irrigation sanguine rénale. L'exsanguino-transfusion ou la dialyse peuvent être nécessaires pour inverser l'hypotension et (ou) se substituer à une dysfonction rénale; cependant, bien qu'on ait peu d'expérience avec de telles interventions, elles n'ont pas produit d'effet bénéfique considérable en clinique.

La dialyse n'élimine pas l'éprosartan du plasma.

Données animales : On a constaté que le mésylate d'éprosartan produit des toxicités maternelles et fœtales (mortalité fœtale et maternelle, faiblesse du poids maternel et de la consommation d'aliments par la mère, résorptions, avortements et décès dans la portée) chez les lapines gravides auxquelles on a administré des doses orales aussi faibles que 10 mg d'éprosartan/kg/jour. Aucun effet indésirable n'a été observé à 3 mg/kg/jour; cette dose orale a produit une exposition générale (ASC) à l'éprosartan non lié s'élevant à 0,8 fois celle obtenue chez les humains ayant reçu 400 mg deux fois par jour. On n'a observé aucun effet indésirable *in utero* ou sur la maturation et le développement postnatal de la progéniture après avoir administré du mésylate d'éprosartan à des rates gravides à des doses orales s'élevant jusqu'à 1000 mg d'éprosartan/kg/jour (la dose de 1000 mg d'éprosartan/kg/jour à des rates non gravides a produit une exposition générale à l'éprosartan non lié s'élevant à quelque 0,6 fois l'exposition obtenue chez des humains ayant reçu 400 mg deux fois par jour).

Femmes qui allaitent :

On ignore si l'éprosartan passe dans le lait maternel chez l'humain. On a toutefois montré que des taux significatifs étaient excrétés dans le lait de rates. Puisque de nombreux médicaments passent dans le lait humain et en raison de leurs effets indésirables possibles chez le nourrisson allaité au sein, si l'instauration du traitement par éprosartan est jugée nécessaire, il faut arrêter en premier lieu l'allaitement. Les femmes qui allaitent ne devraient pas être traitées par TEVETEN (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les jeunes patients restent à déterminer.

Personnes âgées

Chez les patients âgés atteints d'hypertension essentielle, l'éprosartan, pris une fois par jour pendant 12 semaines à raison de doses de 600 à 800 mg, s'est avéré être un traitement à la fois efficace et bien toléré. Au terme de l'étude, on a noté, pour les deux traitements, des réductions cliniquement significatives et utiles de la TAS et de la TAD en position assise par comparaison aux valeurs de départ. Cependant, une prudence appropriée est toutefois de mise au moment de prescrire le médicament à des personnes âgées puisqu'une vulnérabilité accrue à l'effet médicamenteux est possible dans cette tranche de patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et état pathologiques particuliers, Gériatrie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Gériatrie).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de TEVETEN (mésylate d'éprosartan) a été évaluée chez plus de 3 300 volontaires en bonne santé et patients, notamment plus de 1 460 patients traités pendant plus de 6 mois, et plus de 980 patients traités pendant au moins un an.

Les effets indésirables étaient semblables chez les patients, sans égard à l'âge, au sexe ou à la race.

Effets indésirables du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans des études cliniques comparatives avec placebo, environ 4 % des 1 202 patients traités au moyen de TEVETEN ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables cliniques, par comparaison avec 6,5 % des 352 patients qui ont reçu le placebo.

Effets indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patients traités au moyen de l'éprosartan :

Le tableau suivant énumère les effets indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patients traités au moyen de l'éprosartan qui ont participé à des études comparatives avec placebo d'une durée de 8 à 13 semaines et prévoyant une administration monoquotidienne et biquotidienne. L'incidence globale des effets indésirables signalés en regard de TEVETEN (54,4 %) était semblable à celle du placebo (52,8 %). Les effets indésirables suivants, qui risquent d'être graves, ont rarement été signalés avec l'éprosartan : syncope, hypotension.

Tableau 1. Effets indésirables les plus fréquents* pendant le traitement de patients dans le cadre d'études comparatives avec placebo sur l'hypertension

	Nombre de patients qui ont subi des effets indésirables			
	Éprosartan (n = 1202)		Placebo (n = 352)	
	n	%	n	%
Systèmes nerveux central et périphérique				
Céphalée	121	10,1	38	10,8
Étourdissements	35	2,9	13	3,7
Appareil musculosquelettique				
Myalgie	48	4,0	14	4,0
Arthralgie	22	1,8	4	1,1
Dorsalgie	16	1,3	4	1,1
Appareil respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	95	7,9	19	5,4
Rhinite	48	4,0	10	2,8
Pharyngite	44	3,7	9	2,6
Toux	42	3,5	9	2,6
Sinusite	38	3,2	12	3,4
Dyspnée	15	1,2	2	0,6
Bronchite	13	1,1	8	2,3

Appareil digestif				
Diarrhée	30	2,5	9	2,6
Douleur abdominale	18	1,5	3	0,9
Dyspepsie	16	1,3	6	1,7
Organisme entier, généraux				
Infection virale	29	2,4	5	1,4
Blessure	29	2,4	4	1,1
Algie thoracique	25	2,1	7	2,0
Fatigue	18	1,5	4	1,1
Douleur	14	1,2	4	1,1
Œdème déclive	13	1,1	8	2,3
Système urinaire				
Infection des voies urinaires	16	1,3	1	0,3
Fonctions métaboliques et nutritionnelles				
Hypertriglycéridémie	15	1,2	0	0,0
Fréquence et rythme cardiaques				
Palpitations	14	1,2	3	0,9
Psychiatrie				
Dépression	12	1,0	0	0,0
TOTAL**	654	54,4	186	52,8

* Comprend les effets indésirables signalés chez $\geq 1,0$ % des patients sous monothérapie par voie orale au moyen de l'éprosartan.

** Total des patients ayant subi au moins un effet indésirable. Les patients ayant subi de multiples effets indésirables n'ont été comptés qu'une fois.

De plus, des cas d'asthénie ont été observés fréquemment lors d'études cliniques.

Effets indésirables du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 1 %)

Outre les effets indésirables précédents, vous trouverez ci-dessous les effets qui peuvent avoir de l'importance et sont survenus chez au moins deux patients/sujets exposés à l'éprosartan ou d'autres effets indésirables qui se sont manifestés chez < 1 % des patients dans le cadre d'études cliniques, quelle que soit leur relation avec le médicament.

Organisme entier : intolérance à l'alcool, réaction allergique, allergie, douleur thoracique sous-sternale, œdème des jambes, œdème périphérique, fièvre, bouffées de chaleur, symptômes pseudogrippaux, malaise, frissons;

Cardiovasculaires : angine de poitrine, bradycardie, modifications non spécifiques du segment ST et de l'onde T, inversion de l'onde T, extrasystoles, fibrillation auriculaire, hypotension, tachycardie, ischémie périphérique;

Gastro-intestinaux : anorexie, constipation, sécheresse de la bouche, œsophagite, flatulence, gastrite, gastro-entérite, gingivite, nausée, périodontite, mal de dent, vomissement;

Hématologiques : anémie, purpura;

Métaboliques et nutritionnels : accroissement de la créatine phosphokinase, diabète sucré, glycosurie, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hyponatrémie;

Musculosquelettiques : arthrite, aggravation de l'arthrite, arthrose, crampes des jambes, douleur squelettique, tendinite;

Système nerveux/psychiatriques : anxiété, ataxie, insomnie, migraine, névrite, nervosité, paresthésie, somnolence, tremblement, vertige;

Mécanisme de résistance : herpès simplex, otite externe, otite moyenne, infection des voies respiratoires supérieures;

Respiratoires : asthme, épistaxis;

Peau et annexes : eczéma, furonculose, prurit, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, accroissement de la transpiration;

Organes des sens : conjonctivite, vue anormale, xérophtalmie, acouphène;

Urinaires : albuminurie, cystite, hématurie, fréquence de miction, polyurie, calcul rénal, incontinence urinaire.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

Dans le cadre d'études comparatives avec placebo, des modifications cliniquement importantes des paramètres de laboratoire normalisés ont rarement été associées à l'administration de TEVETEN.

Créatinine, azote uréique du sang : De légères augmentations de la créatinine et de l'azote uréique du sang sont survenues respectivement chez 0,6 % et 1,3 % des patients qui ont pris TEVETEN et respectivement chez 0,9 % et 0,3 % de ceux qui ont reçu le placebo dans le cadre d'études cliniques comparatives. Deux patients ont été retirés des études cliniques en raison d'élévations de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang, et trois autres patients ont été retirés en raison de hausses de la créatinine sérique.

Épreuves fonctionnelles hépatiques : De légères élévations des ALAT, des ASAT et de la phosphatase alcaline sont survenues chez des pourcentages comparables de patients qui ont pris TEVETEN (mésylate d'éprosartan) ou le placebo dans le cadre d'études comparatives. Une élévation des ALAT > 3,5 x LSN est survenue chez 0,1 % des patients qui ont pris TEVETEN (un patient) et chez aucun des patients qui ont reçu le placebo dans le cadre d'études comparatives. Quatre patients ont été retirés des études cliniques pour cause d'augmentation des résultats aux épreuves fonctionnelles hépatiques.

Hémoglobine : Une diminution de l'hémoglobine supérieure à 20 % a été observée chez 0,1 % des patients qui ont pris TEVETEN (un patient) et chez aucun des patients qui ont reçu le placebo dans le cadre d'études cliniques comparatives. Deux patients ont été retirés des études cliniques pour cause d'anémie.

Leucopénie : Un nombre de globules blancs $\leq 3,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ a été calculé chez 0,3 % des patients qui ont pris TEVETEN et chez 0,3 % des patients qui ont reçu le placebo dans le cadre d'études cliniques comparatives. Un patient a été retiré d'une étude clinique pour cause de leucopénie.

Neutropénie : Un nombre de neutrophiles $\leq 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ a été calculé chez 1,3 % des patients qui ont pris TEVETEN et chez 1,4 % des patients qui ont reçu le placebo dans le cadre d'études cliniques comparatives. Aucun patient n'a été retiré d'une étude clinique pour cause de neutropénie.

Thrombocytopénie : Un nombre de plaquettes $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ a été calculé chez 0,3 % des patients qui ont pris TEVETEN (un patient) et chez aucun des patients qui ont reçu le placebo dans le cadre d'études cliniques comparatives. Quatre patients sous TEVETEN dans le cadre d'études cliniques ont été retirés pour cause de thrombocytopénie. Dans un cas, la thrombocytopénie était présente avant l'administration de TEVETEN.

Potassium sérique : Une valeur de potassium $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ a été observée chez 0,9 % des patients qui ont pris TEVETEN et chez 0,3 % des patients qui ont reçu le placebo dans le cadre d'études cliniques comparatives. Un patient a été retiré des études cliniques pour cause d'hyperkaliémie, et trois l'ont été pour cause d'hypokaliémie.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

On a rendu compte des effets indésirables qui suivent en rapport avec TEVETEN depuis sa mise en marché :

- Céphalées, étourdissements et asthénie
- Hypotension, y compris hypotension orthostatique
- Réactions cutanées, notamment rash, prurit et urticaire
- Œdème de Quincke, ou angio-œdème, soit l'enflure du visage, des lèvres et (ou) de la langue
- Arthralgie

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients recevant des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

L'expérience thérapeutique dont on dispose actuellement dans le cas de patients atteints d'insuffisance cardiaque grave ou de sténose des artères rénales est inadéquate, mais on ne peut toutefois pas écarter le fait qu'il peut y avoir altération de la fonction rénale (y compris, de l'insuffisance rénale chez les patients à risque, p. ex., cas de sténose des artères rénales) avec l'éprosartan en raison de l'inhibition qu'il exerce sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Il a été démontré que l'éprosartan n'inhibe pas *in vitro* les enzymes CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E et 3A du cytochrome P₄₅₀ chez l'humain.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Autres antihypertenseurs (y compris les diurétiques)	EC	L'administration concomitante avec d'autres antihypertenseurs peut potentialiser l'effet antihypertenseur de l'éprosartan.	Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Appareil cardiovasculaire</u> , Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, car un tel traitement a été associé à une fréquence plus élevée d'effets indésirables, tels que l'hypotension grave, une diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale grave) et l'hyperkaliémie, comparativement à l'administration d'un inhibiteur du SRAA en monothérapie.	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)</u> .
Agents haussant la kaliémie	T, EC	L'éprosartan réduit la production d'aldostérone. Comme dans le cadre d'études cliniques comparatives avec placebo des taux de potassium sériques significativement élevés ont été observés, et d'après l'expérience acquise par l'utilisation de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'administration d'éprosartan en concomitance avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des succédanés du sel contenant du potassium ou tout médicament pouvant augmenter le taux de potassium (par exemple, l'héparine, les médicaments contenant de la triméthoprime et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) peut entraîner une augmentation du taux de potassium sérique	Les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments potassiques ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et en procédant à de fréquentes évaluations du taux de potassium sérique. Les succédanés du sel contenant du potassium devraient être également utilisés avec précaution (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système endocrinien/métabolisme</u> , Hyperkaliémie).
Sels de lithium	T	Comme les autres médicaments qui provoquent l'élimination du sodium, la	Il faudrait surveiller attentivement les taux de lithium sérique si on doit

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		clairance du lithium peut être réduite.	administrer des sels de lithium. Des cas de toxicité et d'augmentation réversible des concentrations sériques de lithium ont été signalés lorsque des préparations de lithium ont été administrées en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA. La possibilité d'un effet similaire avec l'utilisation de l'éprosartan ne peut pas être écartée et une surveillance étroite des concentrations sériques de lithium est recommandée en cas d'administration concomitante.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	Comme avec les inhibiteurs de l'ECA, l'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aiguë et une augmentation du taux de potassium sérique, surtout chez les patients ayant déjà une mauvaise fonction rénale.	L'administration concomitante doit se faire avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être hydratés adéquatement et on doit envisager de surveiller la fonction rénale après avoir amorcé le traitement concomitant et périodiquement par la suite.
Indométacine	T	Diminution de l'efficacité des ARA.	L'administration concomitante de losartan et d'indométacine (AINS) ayant entraîné une diminution de l'efficacité de l'ARA, un effet de classe ne peut être exclu.

Légende : É = Étude de cas; EC = Étude clinique; T = Théorique

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de TEVETEN (mésylate d'éprosartan) doit être ajustée au cas par cas.

Avant d'amorcer le traitement, il faut tenir compte du traitement antihypertensif antérieur, du degré d'hypertension, de la restriction sodée et d'autres facteurs pertinents sur le plan clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension). Les autres antihypertenseurs employés avec TEVETEN peuvent aussi nécessiter une adaptation posologique.

TEVETEN peut être pris avec ou sans aliment, mais il devrait être pris systématiquement de la même façon en ce qui concerne la nourriture et au même moment tous les jours.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Monothérapie

La dose initiale recommandée de TEVETEN est de 600 mg une fois par jour.

Après le début du traitement, il peut s'écouler de 2 à 3 semaines avant qu'une réduction maximale de la tension artérielle ne soit obtenue chez la plupart des patients.

Si TEVETEN seul ne donne pas lieu à une maîtrise suffisante de la tension artérielle, on peut lui adjoindre un diurétique thiazidique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone [SRAA] et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Traitement diurétique concomitant

Chez les patients qui reçoivent des diurétiques, le traitement avec TEVETEN devrait être amorcé avec prudence car ces patients peuvent présenter une hypovolémie et, par conséquent, être plus susceptibles de souffrir d'hypotension avec l'administration de la dose initiale d'un antihypertenseur administré simultanément. La prise du diurétique devrait, si cela est possible, être interrompue deux ou trois jours avant d'entreprendre un traitement avec TEVETEN afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cardiovasculaire : Hypotension, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement diurétique, on doit alors administrer TEVETEN avec prudence et surveiller de près la tension artérielle. Par la suite, la posologie devrait être adaptée selon la réponse individuelle du patient.

Gériatrie

Il faudrait envisager une dose de départ moins élevée, soit 400 mg une fois par jour (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées et MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Administration chez les insuffisants rénaux

Chez les patients en insuffisance rénale grave, il faudrait envisager une dose de départ moins élevée, soit 400 mg une fois par jour. Il convient de surveiller attentivement les patients présentant une dysfonction rénale modérée à grave (clairance de la créatinine < 60 mL/min) qui nécessitent 600 mg une fois par jour pour maîtriser leur tension artérielle et, dans le cas de ces derniers, la dose maximale doit être de 600 mg une fois par jour (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins).

Administration chez les insuffisants hépatiques

Dans les cas de dysfonction hépatique, il faudrait envisager une dose de départ moins élevée, soit 400 mg une fois par jour.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de TEVETEN n'ont pas été établies chez les enfants.

Dose oubliée

En cas de dose oubliée, il faut la prendre aussitôt que possible. La prochaine dose devrait être prise au moment prévu. Il ne faut pas prendre deux doses dans un intervalle de moins de six heures.

Administration

TEVETEN est présenté en comprimés enrobés d'une pellicule à dispersion aqueuse. Le médicament peut se prendre avec ou sans aliment, mais il faut le prendre systématiquement de la même façon en ce qui concerne la nourriture et au même moment tous les jours.

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On ne dispose que de données limitées relativement au surdosage avec TEVETEN (mésylate d'éprosartan). Les manifestations les plus probables du surdosage seraient l'hypotension et (ou) la tachycardie. En cas d'hypotension symptomatique, il faut instituer un traitement d'appoint. L'hémodialyse ne permet qu'une élimination incomplète de l'éprosartan ($CL_{HD} < 1$ L/h).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TEVETEN (mésylate d'éprosartan) s'oppose aux effets de l'angiotensine II en bloquant les récepteurs de type 1 (AT_1) de l'angiotensine. L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant, l'hormone vasoactive principale du système rénine-angiotensine et un élément important de la physiopathologie de l'hypertension. Elle stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'éprosartan bloque les effets de sécrétion d'aldostérone et de vasoconstriction de l'angiotensine II par blocage sélectif de la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs de type 1 (AT_1) présents dans de nombreux tissus (p. ex., le muscle lisse vasculaire et la surrénale). Un récepteur AT_2 est aussi présent dans de nombreux tissus, mais on ignore s'il est lié à l'homéostasie cardio-vasculaire. L'éprosartan ne présente aucune activité agoniste partielle aux

récepteurs AT₁. Son affinité pour les récepteurs AT₁ est 1000 fois supérieure à son affinité pour les récepteurs AT₂. Les études de liaison *in vitro* révèlent que l'éprosartan est un inhibiteur compétitif et réversible des récepteurs AT₁.

TEVETEN n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), aussi appelé kininase II, c'est-à-dire l'enzyme qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine, et, d'autre part, il ne se lie pas à d'autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques dont l'importance est connue en matière de régulation cardio-vasculaire ni ne les bloque.

Pharmacodynamique

L'éprosartan inhibe les effets pharmacologiques des perfusions d'angiotensine II chez les hommes adultes en bonne santé. On a vérifié que des doses uniques d'éprosartan par voie orale de 10 mg à 400 mg inhibent les effets de vasopression, de vasoconstriction rénale et de sécrétion d'aldostérone des perfusions d'angiotensine II, l'inhibition complète se manifestant à des doses de 350 mg et plus. L'éprosartan inhibe les effets presseurs des perfusions d'angiotensine II. Une dose unique de 350 mg d'éprosartan par voie orale inhibe les effets presseurs dans une proportion de près de 100 % à la concentration de pointe, une proportion d'environ 30 % de l'inhibition subsistant pendant 24 heures. Chez les hypertendus faisant l'objet d'un traitement chronique au moyen d'éprosartan, la concentration plasmatique d'angiotensine II a doublé, ainsi que l'activité de la rénine plasmatique, alors que les taux d'aldostérone plasmatique n'ont pas changé. Les taux de potassium sérique sont aussi demeurés identiques chez ces patients.

Chez la plupart des patients, l'obtention d'une réponse maximale sur le plan de la tension artérielle à une dose donnée peut exiger 2 à 3 semaines de traitement. En l'espace de 1 heure ou 2 après l'administration, on commence à observer une réduction de la tension artérielle, accompagnée d'hypotension orthostatique dans quelques cas. La maîtrise de la tension artérielle peut être maintenue au moyen de l'administration quotidienne ou biquotidienne sur une période de 24 heures. Chez certains patients à qui on a administré le médicament une fois par jour, l'effet peut s'atténuer vers la fin de la période d'administration de 24 heures. L'arrêt du traitement à l'éprosartan ne se solde pas par une augmentation rebond de la tension artérielle.

Dans le cadre d'études cliniques comparatives, les patients traités par éprosartan n'ont manifesté aucune modification de la fréquence cardiaque moyenne.

L'effet antihypertenseur de TEVETEN était semblable chez les hommes et les femmes, mais un peu moins prononcé chez les patients de plus de 65 ans.

Même si les données actuellement à notre disposition témoignent d'un effet pharmacodynamique semblable chez les hypertendus de race blanche et de race noire, cela devrait être envisagé avec prudence puisqu'on constate généralement que les antihypertenseurs qui influent sur le système rénine-angiotensine, comme les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, sont moins efficaces chez les hypertendus qui ne présentent pas d'élévation de rénine (fréquemment des Noirs) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Pharmacocinétique

Tableau 3. Résumé des paramètres pharmacocinétiques estimés (moyenne arithmétique ± É.-T.) pour l'éprosartan après l'administration de doses uniques d'éprosartan chez des volontaires sains de sexe masculin (n = 17)

Dose moyenne	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	ASC _(0-t) (ng.h/mL)	Cl (mL/min)	Vd _{eq} (L)
Éprosartan 300 mg oral (à jeun)	1612 ± 720	4,52 ± 3,05	5657 ± 2694	ND	ND
Éprosartan 300 mg oral (nourriture)	1205 ± 484	7,25 ± 4,61	4807 ± 1907	ND	ND
Éprosartan 20 mg i.v.	2246 ± 255	2,07 ± 0,63	2631 ± 576	131,8 ± 36,2	12,6 ± 2,6

C_{max} = pic plasmatique.

t_{1/2} : demi-vie d'élimination

ASC_(0-t) = aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps

Cl : Clairance

Vd_{eq} : Volume de distribution

ND : Non déterminé

À l'état de base, le poids, la race, le sexe ou la gravité de l'hypertension n'influent aucunement sur la pharmacocinétique de l'éprosartan.

Absorption

Les concentrations plasmatiques d'éprosartan atteignent leur maximum une à deux heures après la prise d'une dose orale à jeun. La biodisponibilité absolue après une dose unique de 300 mg d'éprosartan par voie orale est d'environ 13 %. L'administration d'éprosartan avec des aliments retarde l'absorption et cause diverses modifications (25 %) des valeurs de la C_{max} et de l'ASC qui ne semblent pas importantes au point de vue clinique. Dans l'écart posologique de 100 mg à 800 mg, les concentrations plasmatiques d'éprosartan augmentent un peu moins que proportionnellement à la dose. L'utilisation prolongée de l'éprosartan n'entraîne pas d'accumulation significative de ce produit.

Distribution

La liaison de l'éprosartan aux protéines plasmatiques est élevée (environ 98 %) et constante sur toute la gamme des concentrations obtenues aux doses thérapeutiques. Après l'administration intraveineuse, le volume de distribution est d'environ 13 litres et la clairance plasmatique est d'environ 8 L/h Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{eq}) était de 308 litres chez les patients de tous âges.

Métabolisme

L'éprosartan n'est pas métabolisé par le système cytochrome P₄₅₀. Aucun métabolite actif n'a été décelé après l'administration orale ou intraveineuse d'éprosartan chez des sujets humains.

Excrétion

L'éprosartan est éliminé par excrétion biliaire et rénale, principalement sous forme de composé inchangé. Moins de 2 % de la dose orale est excrétée dans l'urine sous forme de glycuconjugué. L'éprosartan était le seul composé médicamenteux trouvé dans le plasma et les selles. Après l'administration intraveineuse d'éprosartan, environ 61 % de la substance est recouvrée dans les selles et environ 37 % dans l'urine. Après l'administration orale d'éprosartan, environ 90 % de la substance est recouvrée dans les selles et environ 7 % dans l'urine. Environ 20 % de la radioactivité excrétée dans l'urine était constituée d'un glycuconjugué acylé d'éprosartan, les 80 % restants étant de l'éprosartan inchangé. Après son administration par voie orale, la demi-vie d'élimination terminale de l'éprosartan est de 5 à 9 heures. Dans la moyenne de la population, l'éprosartan a présenté une clairance orale (CL/F) de 48,5 L/h chez le patient moyen de 60 ans. La clairance orale s'est révélée en relation linéaire avec l'âge, la CL/F diminuant de 0,62 L/h d'année en année.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques restent à déterminer.

Personnes âgées

Après l'administration d'une dose unique d'éprosartan par voie orale à des hommes âgés et en bonne santé (de 68 à 78 ans), les valeurs de C_{max} et d'ASC de l'éprosartan ont toutes deux augmenté, en moyenne, elles ont presque doublé par comparaison avec celles d'hommes jeunes et en bonne santé (de 20 à 39 ans) qui ont reçu la même dose. L'âge n'influe aucunement sur le degré de liaison aux protéines plasmatiques.

Sexe

Aucune différence aux points de vue tant de la pharmacocinétique du médicament que de sa liaison aux protéines plasmatiques n'a été observée chez les hommes et les femmes après l'administration d'une dose unique d'éprosartan par voie orale.

Race

L'analyse pharmacocinétique d'une population regroupée de 442 hypertendus de race blanche et de 29 hypertendus d'autres races a révélé que la race n'influe aucunement sur la clairance orale et le volume de distribution à l'état d'équilibre.

Insuffisance hépatique

La moyenne géométrique des ASC de l'éprosartan a augmenté d'environ 40 % dans une étude portant sur des hommes en insuffisance hépatique de légère à modérée par opposition à des hommes en bonne santé ayant chacun reçu une dose unique de 100 mg d'éprosartan par voie orale. L'anomalie fonctionnelle hépatique n'influe aucunement sur le degré de liaison de l'éprosartan aux protéines plasmatiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale

Après l'administration biquotidienne de 200 mg d'éprosartan pendant 7 jours, les patients faisant de l'insuffisance rénale légère (Clcr de 60 à 80 mL/min) ont obtenu des valeurs de C_{max} et d'ASC moyennes pour l'éprosartan semblables à celles de sujets ayant une fonction rénale normale.

Après l'administration monoquotidienne de 600 mg pendant 7 jours, les patients accusant une dysfonction rénale modérée (Clcr de 30 à 59 mL/min) ou sévère (Clcr de 5 à 29 mL/min) ont présenté une augmentation du double des valeurs de l'ASC (0-24 heures) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. De plus, les valeurs de la C_{max} étaient aussi de 30 à 50 % plus élevées chez les patients atteints de dysfonction rénale modérée à sévère que chez ceux ayant une fonction rénale normale. L'insuffisance rénale légère à modérée n'influe aucunement sur la fraction libre d'éprosartan, mais cette dernière a presque doublé chez quelques patients en insuffisance rénale grave. L'hémodialyse ne permet qu'une élimination incomplète de l'éprosartan ($CL_{HD} < 1$ L/h) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de TEVETEN (mésylate d'éprosartan) devraient être conservés à température ambiante contrôlée, entre 15 et 25 °C. Protéger de l'humidité.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVETEN (mésylate d'éprosartan) est offert en comprimés enrobés d'une pellicule à dispersion aqueuse qui renferment du mésylate d'éprosartan, soit l'équivalent de 400 mg ou de 600 mg d'éprosartan, comme suit :

comprimés ovales d'un rose léger à moyen de 400 mg, avec l'inscription 5044 d'un côté et aucune inscription de l'autre;

comprimés blancs en forme de capsule de 600 mg, avec l'inscription 5046 d'un côté et aucune inscription de l'autre.

Composition

Comprimés de 400 mg : Le mésylate d'éprosartan, soit l'équivalent de 400 mg d'éprosartan, constitue l'ingrédient actif. Les ingrédients inactifs comprennent : croscarmellose sodique, hypromellose, lactose (sous forme de 28,8 mg de monohydrate de lactose), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane.

Comprimés de 600 mg : Le mésylate d'éprosartan, soit l'équivalent de 600 mg d'éprosartan, constitue l'ingrédient actif. Les ingrédients inactifs comprennent : crospovidone, hypromellose, lactose (sous forme de 43,3 mg de monohydrate de lactose), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane.

Les comprimés peuvent aussi renfermer au moins un des agents suivants : oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polysorbate 80.

Conditionnement

TEVETEN à 400 mg est offert en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

TEVETEN à 600 mg est offert en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

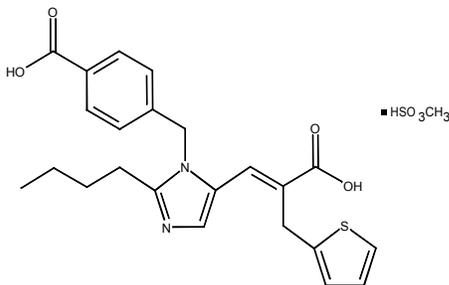
Dénomination commune : Mésylate d'éprosartan

Dénomination chimique : sulfonate de monométhane d'acide acrylique-(E)-2-butyle-1-(p-carboxybenzyle)- α -2-thienylméthylimidazole-5

Formule moléculaire : $C_{23}H_{24}N_2O_4S \cdot CH_4O_3S$;

Masse moléculaire : 520,625

Formule développée :



Description : poudre cristalline, fluide, blanche à blanchâtre

Propriétés physico-chimiques : franchement soluble dans l'éthanol, il fond entre 248 et 250 °C.

Profil de solubilité : Le pH d'une solution aqueuse saturée d'éprosartan était de 2 après 30 minutes. L'ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium a permis d'obtenir des valeurs de pH plus élevées.

pH	Solubilité (g/L)
~1*	0,61
2	0,084
3	0,014
4	0,007
5	0,009
6	0,24
7	0,91
7,5	>20

*0,1 M HCL

La solubilité dans l'éthanol à la température ambiante est > 100 mg/mL.

Valeurs de pKa : On a déterminé que les valeurs de pKa apparentes de l'éprosartan étaient $pK_{a1} = 4,11$, $pK_{a2} = 5,68$ et $pK_{a3} = 6,89$.

Coefficients de partage : On a déterminé que le coefficient de partage octanol/eau (tampon phosphate à pH de 7,4) était de 0,047 ($\log D = -1,43$).

ÉTUDES CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation des études

Tableau 4. Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques sur l'hypertension

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (H/F)
013	À répartition aléatoire et à double insu avec témoins sous placebo et ajustement de la posologie en fonction de la réponse optimale	éprosartan 400 à 800 mg 1 f.p.j. 200 à 400 mg 2 f.p.j. orale pendant 13 semaines	157	56,8 (27 à 82)	90/67
		placebo orale pendant 13 semaines	86	57,8 (24 à 83)	46/40
049	À répartition aléatoire et à double insu, avec témoins sous placebo sous un éventail de doses	éprosartan 400 mg 1 f.p.j. 600 mg 1 f.p.j. 800 mg 1 f.p.j. 1200 mg 1 f.p.j. orale pendant 8 semaines	290	55,7 (21 à 84)	176/114
		placebo orale pendant 8 semaines	74	55,9 (27 à 80)	44/30
076	À répartition aléatoire et à double insu avec traitement de référence	éprosartan 600 1 f.p.j. orale pendant 4 semaines	30	59,4 ± 1,6	23/7
		losartan 50 mg 1 f.p.j. orale pendant 4 semaines	30	58,7 ± 2,1	24/6
124	À répartition aléatoire et à double insu avec témoins sous placebo	éprosartan 600 mg 1 f.p.j. orale pendant 8 semaines	123	54,0 ± 1,0	71/52
		placebo orale pendant 8 semaines	120	53,3 ± 0,9	76/44

2 f.p.j. = prise deux fois par jour

1 f.p.j. = prise une fois par jour

Les données issues provenant de quatre études de grande envergure (013, 049, 076 et 124) corroborent la prise monoquotidienne de l'éprosartan en traitement de l'hypertension essentielle de légère à modérée. Les patients étaient âgés de 18 ans ou plus et étaient surtout de race blanche. Ces études ont porté sur tous les grades d'hypertendus dont ceux atteints d'hypertension légère à modérée (TADass de 95 à 114 mmHg).

Tableau 5. Résultats des études 013, 049, 076 et 124 sur l'hypertension

N° de l'étude	Paramètre principal	Variations des moyennes des moindres carrés (\pm É.-T.) de la TA (mmHg) du début au terme de l'étude pour l'éprosartan selon des posologies spécifiques	Variations des moyennes des moindres carrés (\pm É.-T.) du début au terme de l'étude pour le placebo ou le traitement de référence	Signification statistique de la différence entre les traitements (IC de 95 %); valeur de p
013	Comparer l'efficacité de l'éprosartan administré une ou deux fois par jour.	400 mg 1 f.p.j. TADass -9,4	placebo TADass -4,2	-5,0 (-7,7; 2,4); <0,0001*
		200 mg 2 f.p.j. TADass -9,2		-5,2 (-7,8; -2,5); <0,0001* -0,1(-2,9; 2,6); 0,900 (1 f.p.j. par contraste avec 2 f.p.j.)
049	Déterminer l'efficacité de l'éprosartan administré une fois par jour.	400 mg 1 f.p.j. TADass -5,1 \pm 0,9	placebo TADass -3,3 \pm 1,0	-1,9 (-5,1; 1,3); 0,121
		600 mg 1 f.p.j. TADass -6,2 \pm 0,9		-3,2 (-6,4; 0,0); 0,10*
		800 mg 1 f.p.j. TADass -5,9 \pm 0,8		-2,7 (-5,9; 0,5); 0,028
		1200 mg 1 f.p.j. TADass -7,6 \pm 0,9		-4,3 (-7,5; -1,1); 0,001*
076	Comparer l'effet de l'éprosartan en regard du losartan sur l'excrétion d'acide urique.	600 1 f.p.j. TADass -12,4 TASass -12,7	50 mg losartan TADass 1 f.p.j. -9,6 TASass 1 f.p.j. -10,9	2,8 (-1,7; 7,4); 0,220 1,8 (-4,9; 8,5); 0,587
124	Évaluer l'efficacité de l'éprosartan administré à raison de 600 mg une fois par jour.	600 1 f.p.j. TADass -7,6 \pm 0,8	TADass -1,5 \pm 0,8	-6,1 (-8,1; -4,1); <0,0001+
		TASass -6,6 \pm 1,3	TASass 0,9 \pm 1,3	-7,5 (-11,0; -4,1); <0,0001+

* Dénote une signification à 0,05 selon la méthode modifiée de Bonferroni.

+ Statistiquement significatif au palier de 0,05.

Étude comparative de biodisponibilité

La bioéquivalence d'un comprimé d'éprosartan à 600 mg et de deux comprimés commercialisés antérieurement de 300 mg a été établie lors d'une étude de biodisponibilité. Dans cette étude de doses uniques, on comparait 2 comprimés de 300 mg d'éprosartan à 1 comprimé de 600 mg d'éprosartan chez des volontaires sains à jeun. Il s'agissait d'une étude ouverte, à répartition aléatoire, en trois périodes, chacune des périodes étant équilibrée, avec permutation des volontaires sains. Durant chacune des périodes de traitement, les sujets recevaient par voie orale une dose unique de 600 mg d'éprosartan, administrée selon l'un des trois schémas suivants : A) 1 comprimé de 600 mg de TEVETEN (mésylate d'éprosartan); B) 1 comprimé de 600 mg d'une autre formulation d'éprosartan (données non illustrées); C) 2 comprimés de 300 mg de la formulation antérieurement commercialisée d'éprosartan (Tableau 6). La prise de chaque dose était séparée d'une période d'épuisement thérapeutique de 7 jours.

Tableau 6. Comparaison pharmacocinétique entre TEVETEN (éprosartan) 1 x 600 mg et la formulation commercialisée antérieurement d'éprosartan (2 x 300 mg) par rapport à la moyenne géométrique et à la moyenne arithmétique des données mesurées (% CV)

Paramètre	TEVETEN (éprosartan) Comprimé de 600 mg	2 comprimés d'éprosartan à 300 mg	Rapport en % des moyennes géométriques*	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{T(0-t)} (ng.h/mL)	8649 9728 (50,9)	8798 10098 (53,1)	99	(90,109)
ASC _{T(0-t)¹} (ng.h/mL)	8608 9689(51,1)	8756 10065 (53,6)	99	(90,109)
C _{max} (ng/mL)	2271 2527(48,9)	2213 2462 (48,7)	103	(94,114)
T _{max} (h)	1,60 (60,8)	1,92 (58,1)		

*représente le rapport des moyennes géométriques après ajustement

ASC_{T(0-t)} : t étant le temps de la dernière concentration quantifiable

ASC_{T(0-t)¹} : t étant le temps de la dernière concentration quantifiable commune à chacun des sujets pour l'ensemble des schémas

C_{max} : pic plasmatique

T_{max} : délai d'atteinte du pic plasmatique

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie humaine

Études de tolérance initiale

L'éprosartan par voies orale et intraveineuse s'est révélé sûr et bien toléré chez les sujets sains qui ont reçu par voie orale des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, par voie intraveineuse des doses uniques allant jusqu'à 20 mg ou par voie orale des doses répétées allant jusqu'à 300 mg deux fois par jour pendant huit jours. L'éprosartan oral s'est avéré sûr et bien toléré chez des patients atteints d'hypertension essentielle qui ont reçu des doses orales répétées allant jusqu'à 1200 mg une fois par jour pendant une semaine, ainsi que chez des patients atteints d'insuffisance rénale qui ont reçu des doses orales répétées de 300 mg deux fois par jour pendant 7 jours. Les effets indésirables notés le plus fréquemment suivant la prise d'éprosartan étaient : céphalées, étourdissements et fatigue. Il appert qu'aucune différence marquée n'est ressortie dans la fréquence des effets indésirables survenus après la prise d'éprosartan par comparaison au placebo, à l'exception des céphalées qui ont été signalées plus fréquemment après la prise d'éprosartan qu'après celle du placebo.

Inhibition de l'activité de l'angiotensine II et du système rénine-angiotensine-aldostérone

Il a été confirmé que l'inhibition des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II est le mécanisme par lequel l'éprosartan exerce son action chez l'humain. On a vérifié que des doses uniques d'éprosartan par voie orale de 10 mg allant jusqu'à 400 mg inhibent les effets de vasopression, de vasoconstriction rénale et de sécrétion d'aldostérone des perfusions d'angiotensine II, l'inhibition complète (100 %) se manifestant à des doses de 350 mg et plus. Un lien dose-réponse pour ces effets de l'éprosartan a été démontré. Au bout de 3 heures après l'administration par voie orale de doses uniques de 10, 30, 50, 70, 100 et 200 mg, l'éprosartan a inhibé de 39,1%, 49,9 %, 33,0 %, 56,0 %, 71,0 % et 85,7 % respectivement la baisse induite par l'angiotensine II du débit plasmatique rénal efficace (DPRE), comparativement au placebo. Les effets de l'éprosartan sur la tension artérielle et le DPRE étaient le reflet de l'inhibition partielle des effets de sécrétion de l'aldostérone sur l'angiotensine II. Selon les résultats de deux études, les doses orales de 200 à 400 mg d'éprosartan se révéleraient être des doses antihypertensives efficaces en traitement de l'hypertension essentielle. L'absence d'une activité agoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II a également été confirmée. Une dose orale unique de 350 mg d'éprosartan administrée en l'absence d'angiotensine II a donné lieu à une augmentation du DPRE, ce qui donne à penser que l'éprosartan exerce un effet vasodilatateur rénal chez l'humain en l'absence de toute restriction sodée. L'éprosartan 350 mg n'a présenté aucun effet vasopresseur, ni n'a stimulé la sécrétion d'aldostérone.

Effets sur l'hémodynamique et la fonction rénales

Les effets hémodynamiques rénaux de l'éprosartan ont été évalués auprès de sujets normaux, de patients atteints d'hypertension essentielle et d'insuffisants rénaux.

L'éprosartan a entraîné une augmentation du DPRE (débit plasmatique rénal efficace tel que mesuré par la clairance plasmatique de la para-aminohippurate) aussi bien chez les sujets normaux sous aucune restriction sodée que chez ceux sous régime hyposodé. Une augmentation liée à la dose de 25 à 30 % de la DPRE comparativement aux valeurs préthérapeutiques a été observée chez les sujets normaux sous régime hyposodé, l'effet plateau étant atteint entre 200 et 400 mg. Une dose unique de 400 mg d'éprosartan par voie orale a fait augmenter le DPRE dans une plus grande proportion qu'une dose unique de 50 mg de losartan par voie orale, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Les effets hémodynamiques rénaux de l'administration biquotidienne de 300 mg d'éprosartan pendant sept jours se sont avérés supérieurs à ceux de l'administration de 25 mg trois fois par jour de captopril pendant sept jours. Suivant l'administration d'éprosartan, on n'a noté aucune diminution du TFG (taux de filtration glomérulaire tel que mesuré par la clairance plasmatique de l'inuline) chez les sujets normaux après l'administration de doses uniques ou de doses répétées de 300 mg deux fois par jour pendant 8 jours.

L'éprosartan a maintenu la fonction rénale chez les patients atteints d'hypertension essentielle comme chez les insuffisants rénaux. Au cours d'une étude avec permutation des deux groupes, des patients atteints d'hypertension essentielle ont reçu 300 mg d'éprosartan deux fois par jour ou un placebo pendant 28 jours. Aucune différence significative aux points de vue clinique ou statistique n'a été notée en termes de DPRE ou de TFG pendant un délai maximal de quatre heures suivant l'administration de l'un ou l'autre schéma le jour 1 comme le jour 28 du traitement. Lors d'une étude avec permutation de trois groupes, des patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés ont reçu 300 mg 2 f.p.j. d'éprosartan, 25 mg 2 f.p.j. de captopril ou un placebo pendant 7 jours. Malgré la gravité de l'atteinte rénale, ni les doses uniques (jour 1) ni les doses répétées (jour 7) d'éprosartan ou de captopril n'ont exercé un quelconque effet significatif sur la fonction rénale (DPRE et TFG) comparativement au placebo. L'éprosartan peut s'administrer en toute sécurité chez les patients atteints d'hypertension essentielle comme chez ceux atteints d'insuffisance rénale à divers degrés sans se solder par une détérioration de la fonction rénale. Cependant, la dose maximale ne devrait pas dépasser 600 mg/jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration chez les insuffisants rénaux).

Effets sur le métabolisme et le système endocrinien - Excrétion de sodium et Effets surrénaliens

Excrétion de sodium.

Chez les hommes normaux sous régime pauvre en sel, un effet natriurétique était manifeste suivant l'administration par voie orale de doses uniques d'éprosartan (10 mg jusqu'à 400 mg), lorsqu'on a comparé l'excrétion urinaire de sodium sur une période de 24 heures avant le traitement *versus* l'excrétion urinaire de sodium sur une période de 24 heures après l'administration du traitement. Cet effet natriurétique de l'éprosartan était statistiquement significatif pour tous les paliers de dose étudiés, sauf celui de 400 mg. On n'a noté aucune dose-réponse apparente pour la natriurèse. Chez les patients atteints d'hypertension essentielle sous régime sodé à volonté, on n'a noté aucun changement net en terme d'excrétion sodique ou potassique sur une période de 24 heures après 6 ou 7 jours d'administration de doses répétées d'éprosartan par comparaison aux valeurs préthérapeutiques ou au placebo dans l'un ou l'autre groupe de traitement (doses allant jusqu'à 1200 mg uid pendant 7 jours). Dans une autre étude de

patients atteints d'hypertension essentielle sans restriction sodique, il n'est ressorti aucune différence cliniquement ou statistiquement significative pour ce qui est de l'excrétion de sodium pendant un maximum de quatre heures après l'administration de 300 mg 2 f.p.j. d'éprosartan ou du placebo, tant le 1^{er} jour que le 28^e jour du traitement. Chez les insuffisants rénaux, ni les doses uniques (jour 1) ni les doses répétées (jour 7) d'éprosartan à raison de 300 mg 2 f.p.j. ou de captopril à raison de 25 mg 2 f.p.j. n'ont donné lieu à un effet aigu significatif sur l'excrétion de sodium, comparativement au placebo, malgré la présence d'une dysfonction rénale. L'éprosartan peut s'administrer en toute sécurité chez les patients atteints d'hypertension essentielle comme chez ceux atteints d'insuffisance rénale à divers degrés sans se solder par une rétention de sodium. Toutefois, dans les cas d'insuffisance rénale grave, il faudrait envisager une dose de départ moins élevée, soit 400 mg une fois par jour. La dose maximum d'éprosartan ne devrait pas dépasser 600 mg/jour dans les cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration chez les insuffisants rénaux).

Effets surrénaliens. Chez les sujets normaux, les réponses surrénaliennes au placebo, à l'éprosartan et au captopril concordent avec l'activité pharmacologique de ces composés. L'éprosartan a exercé, de façon proportionnelle à la dose, un effet suppressif sur la sécrétion d'aldostérone induite par l'angiotensine II exogène. Chez les sujets sous placebo, l'apport restreint en sodium a stimulé la sécrétion d'aldostérone et l'activité rénine plasmatique, tandis que l'angiotensine II exogène a stimulé davantage la sécrétion d'aldostérone et freiné la sécrétion de rénine par rétro-inhibition. Dans les schémas hyposodés sous éprosartan, l'administration d'éprosartan à raison de 200 mg ou 400 mg a freiné la sécrétion d'aldostérone, stimulé la sécrétion de rénine et amorti les effets de la perfusion d'angiotensine II exogène visant soit à stimuler l'aldostérone ou à freiner la rénine. Par contraste marqué, l'administration de 25 mg de captopril en présence d'une restriction sodique a freiné la sécrétion d'aldostérone et stimulé la sécrétion de rénine, mais n'a eu aucun effet sur la stimulation induite par l'angiotensine II exogène de la sécrétion d'aldostérone ou de la freination de la sécrétion de rénine. Une dose unique de 400 mg d'éprosartan par voie orale s'est traduite par des effets analogues à ceux de l'administration de 50 mg de losartan sur l'aldostérone et l'activité rénine plasmatique.

Chez les patients atteints d'hypertension essentielle, l'activité rénine plasmatique à la concentration minimale (12 à 24 heures après la dose) n'a pas changé après une semaine de traitement par éprosartan à raison de doses allant jusqu'à 1200 mg une fois par jour, ainsi qu'après 28 jours de traitement à la dose biquotidienne de 300 mg, par comparaison aux valeurs préthérapeutiques de départ le jour 1. Dans une autre étude de patients atteints d'hypertension essentielle, on a noté une tendance à l'intensification de l'activité rénine plasmatique à la concentration minimale dans le groupe éprosartan comme dans le groupe énalapril après 12 semaines de traitement par comparaison aux valeurs préthérapeutiques de départ. Au bout de 12 semaines de traitement, les concentrations d'angiotensine II avaient tendance à s'accroître chez les patients sous éprosartan, sans doute consécutivement à l'élimination de toute rétro-inhibition, mais pas chez les patients sous énalapril. Les concentrations sériques d'aldostérone sont demeurées identiques après 12 semaines de traitement dans le groupe éprosartan aussi bien que dans le groupe énalapril. Malgré l'augmentation des concentrations d'angiotensine II dans le groupe sous éprosartan, il est à noter que les concentrations d'aldostérone n'ont pas augmenté après 12 semaines de traitement par éprosartan. Ces observations chez les sujets normaux et chez les patients atteints d'hypertension essentielle concordent avec l'activité pharmacologique de ces

composés ainsi qu'avec l'antagonisme direct qu'induit l'éprosartan sur les récepteurs AT₁ de l'angiotensine II. De façon générale, les effets surrénaliens de l'éprosartan sont moins prononcés chez les sujets normaux que chez les patients hypertendus sans restriction sodique.

TOXICOLOGIE

La toxicité de l'éprosartan a été évaluée dans le cadre d'une série d'études sur des doses uniques et répétées en administration orale ou intraveineuse qui ont duré jusqu'à 3 mois chez la souris, 6 mois chez le rat et 1 an chez le chien (Tableaux 7 et 8).

L'éprosartan ne présentait aucune toxicité significative aux posologies allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour chez la souris ou 1000 mg/kg/jour chez le rat et le chien.

Toxicité aiguë

Tableau 7. Toxicité aiguë

Espèce	Voie	Durée	Dose (mg/kg/jour)	Constatations principales
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	Dose unique	3, 10, 30, 100, 300, 600, 1000	Aucun effet sur la survie, le poids corporel, les observations cliniques, l'hématologie, la biochimie clinique ou les analyses d'urines.
Rat (Sprague-Dawley)	i.v.	Dose unique	10, 30, 100, 300	Aucun effet sur la survie, les observations cliniques, l'hématologie, la biochimie clinique ou l'histopathologie.
Chien (Beagle)	Orale	Dose unique	30, 100, 300, 600, 1000	Aucun effet sur la survie, le poids corporel, les observations cliniques, l'hématologie, la biochimie clinique ou l'histopathologie.
Chien (Beagle)	i.v.	Dose unique	100 et 300	Vomissement à > 100 mg/kg. Augmentations légères des transaminases sériques et de la phosphatase alcaline chez les mâles et les femelles à 300 mg/kg. Cholangite intra-hépatique légère chez les mâles à > 100 mg/kg. Aucun effet sur la survie ou le poids corporel.

Toxicité chronique

Tableau 8. Toxicité chronique

Espèces	Voie	Durée	Dose (mg/kg/jour)	Constatations principales
Souris (CD-1)	Orale	10 jours	300, 1000, 3000	Aucun effet sur la survie, les observations cliniques, le poids corporel ou la biochimie clinique.
Souris (CD-1)	Orale	3 mois	100, 300, 1000, 2000	Perte transitoire de poids corporel (sem. 1-2), faible consommation d'aliments aux doses > 1000 mg/kg. Aucun effet sur la survie, les observations cliniques, l'hématologie, la biochimie clinique, le poids des organes ou l'histopathologie.
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	7 jours	100, 300, 1000, 3000	Aucun effet sur la survie, les observations cliniques, le poids corporel, l'hématologie, la biochimie clinique ou l'histopathologie.
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	1 mois	30, 100, 1000	Aucun effet sur la survie, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'ophtalmologie, l'hématologie, la biochimie clinique, les analyses d'urines, le poids des organes ou l'histopathologie.
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	1 mois (évaluation de l'impureté)	100, 1000	Aucun effet sur la survie, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'ophtalmologie, l'hématologie, la biochimie clinique, les analyses d'urines, le poids des organes ou l'histopathologie.
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	6 mois	30, 100, 1000	Aucun effet sur la survie, les observations cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'ophtalmologie, l'hématologie, la biochimie clinique, les analyses d'urines, le poids des organes ou l'histopathologie; augmentations légères de l'ALAT et de l'ASAT chez quelques sujets à 100 et à 1000 mg.
Rat (Sprague-Dawley)	i.v.	4 jours	50, 150	Aucun effet sur la survie, le poids corporel, les observations cliniques, l'hématologie, la biochimie clinique ou l'histopathologie.
Rat – mâles (Sprague-Dawley)	i.v.	14 jours	1, 10, 30	Infiltrats cellulaires inflammatoires minimes au point d'injection. Aucun effet sur la survie, le poids corporel, les observations cliniques, l'hématologie, la biochimie clinique, l'ophtalmologie, le poids des organes ou l'histopathologie.
Rat – mâles (Sprague-Dawley)	i.v.	1 mois	10, 50, 150	Mortalité (50 mg/kg) et hypoactivité transitoire ou convulsions à > 50 mg/kg. Aucun effet sur le poids corporel, la consommation d'aliments, l'hématologie, la biochimie clinique, l'ophtalmologie, le poids des organes ou l'histopathologie.
Chien (Beagle)	Orale	4 jours	100, 1000	Aucun effet sur la survie, le poids corporel, les observations cliniques, l'hématologie, la biochimie clinique, le poids des organes ou l'histopathologie.
Chien – mâles (Beagle)	Orale	1 mois	100, 300, 1000	Baisse légère (< 15 %) des paramètres érythrocytaires à 1000 mg/kg. Aucun effet sur la survie, le poids corporel, la consommation d'aliments, l'électrocardiographie, l'ophtalmologie, l'hémostase, la biochimie clinique, les analyses d'urines, le poids des organes ou l'histopathologie au 29 ^e jour, augmentation de 1,4 à 1,9 fois de l'azote uréique du sang chez 1 chien sur 3 à 100 mg ou 300 mg et chez 2 chiens sur 3 à 1000 mg.
Chien (Beagle)	Orale	6 mois	30, 100, 1000	Baisse légère (< 17 %) des paramètres érythrocytaires chez les mâles (> 100 mg/kg) et les femelles (> 30 mg/kg). Aucun effet sur la survie, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'électrocardiographie, l'ophtalmologie, l'hémostase, la biochimie clinique, les analyses d'urines, le poids des organes ou l'histopathologie.

Tableau 8. Toxicité chronique

Espèces	Voie	Durée	Dose (mg/kg/jour)	Constatations principales
Chien (Beagle)	Orale	1 an	30, 100, 1000	Baisse légère (< 16 %) des paramètres érythrocytaires à 1000 mg/kg aux 13 ^e et 26 ^e semaines; aucun effet sur les paramètres érythrocytaires à la 52 ^e semaine. Aucun effet sur la survie, le poids corporel, la consommation d'aliments, l'électrocardiographie, l'ophtalmologie, l'hémostase, la biochimie clinique, les analyses d'urines, le poids des organes ou l'histopathologie.
Chien mâle (Beagle)	i.v.	14 jours	1, 10, 30	Vomissement à 30 mg/kg. Aucun effet sur la survie, le poids corporel, la consommation alimentaire, l'électrocardiographie, l'ophtalmologie, l'hématologie, l'hémostase, la biochimie clinique, les analyses d'urines, le poids des organes ou l'histopathologie.

Reproduction et tératologie

Reproduction

Dans le cadre d'études générales sur la performance de reproduction, l'éprosartan n'influe aucunement sur l'accouplement, la fertilité ou la fonction gonadique de rats mâles ou femelles qui ont reçu des doses orales s'élevant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (Tableau 9).

Tableau 9. Reproduction et tératologie

Espèce	Voie	Durée (Jours*)	Dose mg/kg/jour	Constatations principales
<i>Segment 1</i>				
Rat mâle (Sprague-Dawley)	Orale	105 jours	30, 100, 1000	Aucun effet sur le poids corporel, les signes cliniques, l'accouplement, la fertilité, le poids des organes reproducteurs ou la fonction gonadique (spermatogenèse).
Rat femelle (Sprague-Dawley)	Orale	14 ac – 21 pc	0,3, 3, 30, 100, 300, 1000	Aucun effet sur le poids corporel, la consommation alimentaire, les observations cliniques, l'accouplement, la fertilité, la fonction gonadique, la gestation, la parturition ou la lactation. Aucun effet sur la viabilité, la croissance et le développement de la progéniture.
<i>Segment 2</i>				
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	6 – 17 pc	30, 100, 1000	Aucun effet sur la mère ou le développement.
Lapin néo-zélandais blanc	Orale	6 – 18 pc 6 – 28 pc	100, 500, 1000 1, 10, 30, 60	Toxicité maternelle, mais aucune toxicité fœtale, à 100 mg/kg lorsque administré de 6 à 18 jours pc. Toxicité maternelle (mortalité, baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire, avortements) et mortalité fœtale à > 10 mg/kg lorsque administré de 6 à 28 jours pc.
Lapin néo-zélandais blanc	Orale	6 – 28 pc	0,3, 3, 30	Baisse de la consommation alimentaire chez les mères (> 3 mg/kg) ou mortalité accrue, baisse de la prise de poids corporel, effets indésirables cliniques et avortements à 30 mg/kg. Mortalité fœtale à 30 mg/kg.
Lapin néo-zélandais blanc	Orale	6 – 18 pc	10, 30	Toxicité maternelle (baisse de la consommation alimentaire et de la prise de poids corporel à > 10 mg/kg) et létalité (30 mg/kg). Aucune toxicité par rapport au développement fœtal à 10 ou 30 mg/kg.
<i>Segment 3</i>				
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	6 pc – 21 pp	30, 100, 1000	Aucun effet sur la grossesse, la parturition ou la lactation. Aucun effet sur la survie, la croissance ou le développement postnatal de la progéniture.

Tableau 9. Reproduction et tératologie

Espèce	Voie	Durée (Jours*)	Dose mg/kg/jour	Constatations principales
Rat (Sprague-Dawley)	i.v.	15 pc – 20 pp	10, 50, 150	Aucun effet sur la grossesse, la parturition ou la lactation. Aucun effet sur la survie, la croissance ou le développement postnatal de la progéniture.

* ac = ante coitum; pc = post coitum; pp = post partum

Tératologie

L'éprosartan n'influe aucunement sur la gestation, la parturition ou la lactation chez la rate, et il n'a pas affecté le développement fœtal, la survie, la croissance ou le développement postnatal de la progéniture quand on l'a administré à des doses orales s'élevant jusqu'à 1000 mg/kg/jour ou des doses intraveineuses s'élevant jusqu'à 150 mg/kg/jour. Quand on l'a administré à des lapines gravides, l'éprosartan a provoqué une toxicité maternelle à des doses ≥ 3 mg/kg/jour, et il a provoqué la mortalité fœtale à des doses ≥ 10 mg/kg/jour, ce qui confirme la sensibilité particulière des lapines gravides et de leurs fœtus aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et aux antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine administrés entre le milieu et la fin de la gestation (Tableau 9).

Mutagenicité et carcinogénicité

Génotoxicité

Dans le cadre d'un dosage microbiologique (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*), l'éprosartan *in vitro* et *in vivo* n'a manifesté aucune mutagenicité ou clastogénicité dans les cellules de lymphomes de souris L5178Y, dans les lymphocytes humains et dans un test du micronoyau chez la souris (Tableau 10).

Tableau 10. Génotoxicité

Analyse	Système	$\mu\text{g/mL}$ ou plage	Résultats
Mutagenicité	<i>Salmonella typhimurium</i> et <i>Escherichia coli</i>	50 - 5000 (avec et sans S9)	Négatifs
Mutagenicité et dommage chromosomique	Cellules de lymphomes de souris L5178Y	198 - 2750 (avec S9) 198 - 3250 (sans S9)	Négatifs
Mutagenicité et dommage chromosomique	Cellules lymphomes de souris L5178Y	400 - 1250 (avec S9) 400 - 900 (sans S9)	Négatifs
Micronoyau	Cellules médullaires de souris (CD-1)	1250, 2500	Négatifs
Aberration chromosomique	Lymphocytes humains	1000 - 2000 (avec S9) 100 - 2500 (sans S9)	Négatifs; polyploïdie légère aux concentrations cytotoxiques

Cancérogénicité

L'éprosartan n'était pas cancérogène chez les rats et les souris qui ont reçu des doses de 600 mg/kg/jour et de 2000 mg/kg/jour respectivement sur des périodes allant jusqu'à un maximum de 2 ans; à ces doses, l'exposition générale (ASC) était presque semblable ou 3 fois supérieure respectivement à l'exposition obtenue chez les sujets humains qui ont reçu la dose maximale recommandée chez l'humain (800 mg) (Tableau 11).

Tableau 11. Cancérogénicité

Espèce	Voie	Durée	Dose (mg/kg/jour)	Constatations principales
Souris (CD-1)	Orale	2 ans	100, 1000, 2000	Aucun effet cancérogène. Baisse du taux de survie à 2000 mg; baisse du poids corporel moyen à 2000 mg (6 à 13 %) et à 1000 mg (3 à 9 %); nombre accru de souris ayant une congestion pulmonaire à 2000 mg.
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	2 ans	30, 100, 600	Aucun effet cancérogène. Augmentation des lésions pulmonaires non néoplasiques chez les mâles à des doses égales ou supérieures à 30 mg (en cas d'œdème et d'hémorragie) et à 600 mg (nécrose).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr **TEVETEN[®]**

comprimés de mésylate d'éprosartan

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la « monographie du produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVETEN[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Lisez ce document attentivement avant de commencer à prendre TEVETEN[®] et à chaque renouvellement d'ordonnance. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVETEN[®]. Discutez de votre maladie et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien et demandez-lui s'il y a des renseignements nouveaux au sujet de TEVETEN[®].

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVETEN[®] est utilisé pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée).

L'hypertension augmente le travail du cœur et des artères. Si cet état dure longtemps, des lésions des vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins peuvent survenir et provoquer éventuellement un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. L'hypertension accroît aussi le risque de crise cardiaque. La réduction de votre tension artérielle atténue votre risque de présenter ces maladies.

Comment agit ce médicament :

TEVETEN[®] est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître les médicaments qui appartiennent à cette classe grâce à leur ingrédient médicamenteux qui se termine avec le suffixe « SARTAN ».

Ce médicament ne guérira pas votre maladie. Il aidera à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre TEVETEN[®] régulièrement même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVETEN[®] si :

- vous êtes allergique au mésylate d'éprosartan ou à l'un des ingrédients non médicinaux qui entrent dans sa composition;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à un ARA qui s'est manifestée notamment par une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une soudaine difficulté à respirer ou à avaler. Avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si cela vous est déjà arrivé;

- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. Prendre TEVETEN[®] pendant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé ou la mort de celui-ci;
- vous allaitez. Il est possible que TEVETEN[®] passe dans le lait maternel.
- vous avez déjà pris TEVETEN[®] et votre état s'était détérioré. Avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si cela vous est déjà arrivé.
- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale et prenez déjà un antihypertenseur qui contient de l'alisiskirène (comme Rasilez[®]) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître un inhibiteur de l'ECA grâce à son ingrédient médicamenteux qui se termine par le suffixe « PRIL ».

L'ingrédient médicamenteux est :

le mésylate d'éprosartan.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Croscarmellose sodique (uniquement dans le comprimé de 400 mg), crospovidone (uniquement dans le comprimé de 600 mg), hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et polysorbate 80.

Les formes posologiques sont :

- Comprimés enrobés, ovales, d'un rose léger à moyen de 400 mg
- Comprimés enrobés, blancs, en forme de capsule de 600 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

Mises en garde et précautions impératives – Grossesse

TEVETEN[®] n'est pas recommandé durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte durant votre traitement par TEVETEN[®], cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dès que possible.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVETEN[®] si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle;
- vous présentez un rétrécissement d'une valvule cardiaque ou êtes atteint d'une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;

- vous avez le diabète ou êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins;
- vous êtes déshydraté ou avez des vomissements excessifs, de la diarrhée ou des sueurs;
- vous prenez un succédané du sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau); ceux-ci permettent à votre organisme de conserver le potassium) ou d'autres médicaments qui pourraient augmenter votre taux de potassium sérique;
- vous suivez un régime alimentaire faible en sel;
- vous êtes dialysé;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous prenez d'autres médicaments pour maîtriser la tension artérielle;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez[®], afin d'abaisser votre tension artérielle trop élevée. L'administration avec TEVETEN[®] n'est pas recommandée.
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Les IECA sont faciles à reconnaître, car leur ingrédient médicinal se termine par « PRIL ».
- vous produisez une trop grande quantité de l'hormone appelée « aldostérone »;
- votre médecin vous a déjà mentionné que vous avez une intolérance à certains sucres.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie : Avant d'effectuer des tâches qui peuvent demander une attention particulière, attendez de voir comment vous répondez au traitement par TEVETEN[®]. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent survenir après la première dose et quand la dose est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines et minéraux, les suppléments naturels ou d'autres produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVETEN[®] :

- agents augmentant le taux de potassium sérique, comme les succédanés du sel qui contiennent du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de diurétiques [médicaments qui éliminent l'eau]);

- médicaments abaissant la tension artérielle, notamment les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), les médicaments contenant de l'aliskirène (par ex., Rasilez[®]) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- lithium, utilisé pour traiter les troubles de l'humeur;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure (exemples : ibuprofène, naproxène, célécoxib et indométacine);
- antibiotiques, comme le triméthoprime;
- anticoagulants, comme l'héparine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez TEVETEN[®] exactement comme vous l'a prescrit le médecin. Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour.

Dose habituelle chez l'adulte :

Suivez les instructions du médecin sur la façon et le moment de prendre votre médicament. Le médecin décidera combien de comprimés vous devez prendre chaque jour et pendant combien de temps.

Si vous avez des questions au sujet de votre médicament et sur la façon de le prendre, veuillez les poser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament est destiné à la personne nommée par le médecin. Ne le donnez **jamais** à une autre personne.

TEVETEN[®] peut être pris avec ou sans nourriture, mais il devrait être pris systématiquement de la même façon en ce qui concerne la nourriture et au même moment tous les jours. On devrait avaler TEVETEN[®] avec de l'eau.

Continuez de prendre votre médicament tant que le médecin vous le dira. Le médecin devra peut-être accroître ou réduire la dose. Vos comprimés pourront avoir une apparence différente (couleur / forme) si la dose a été modifiée. Continuez de suivre les instructions du médecin.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop de TEVETEN[®], communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose pendant la journée, prenez la prochaine dose suivant votre horaire habituel. Ne prenez pas une double dose.

EFFETS INDÉSIRABLES : MESURES À PRENDRE

Les effets indésirables peuvent comprendre :

- douleur au dos ou aux jambes, crampes musculaires;
- maux de tête;
- diarrhée, vomissements;
- éruptions cutanées;
- somnolence, insomnie;
- étourdissements;
- sensation de tête légère;
- toux;
- rhinite;
- fatigue, faiblesse;
- douleur articulaire (arthralgie).

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√
	Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	√	
Peu fréquent	Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin
Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine brun foncé		√
Troubles rénaux : changement de la fréquence à laquelle vous urinez, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, douleurs, et symptômes similaires à ceux de la grippe		√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par TEVETEN[®], veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

La date de péremption du médicament est imprimée sur l'étiquette. Conservez vos comprimés dans leur emballage d'origine entre 15 et 25 °C et protégez-les de l'humidité.

Veillez retourner tout médicament inutilisé au pharmacien.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SUSPECTÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable suspecté associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

Remplir une déclaration en ligne au :

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>

Appeler sans frais au 1-866-234-2345

Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :

le télécopier sans frais au 1-866-678-6789

l'envoyer par la poste à :

Programme Canada Vigilance

Santé Canada

I.A. 1908C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets indésirables sur le site de MedEffet Canada au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>.

REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver la version la plus récente de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.mylan.ca

ou en communiquant avec BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6 au :

1 844-596-9526

Ce document a été préparé par BGP Pharma ULC.

® Marque déposée de Abbott Products Operations AG. Usager autorisé : BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

Dernière révision : le 3 juillet 2020

Rasilez® est une marque déposée de son propriétaire respectif et n'est pas une marque de commerce de BGP Pharma ULC.