

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^P**TEVETEN^{MD} PLUS**

mésylate d'éprosartan / hydrochlorothiazide

Comprimés à 600 mg d'éprosartan/ 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, Orale

Antagoniste des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine II et diurétique

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

Date d'approbation initiale :
2004, JN, 08

Date de révision :
2022, SE, 26

Numéro de contrôle de la présentation : 263867

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme	2020-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique	2021-02
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire	2022-09

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14

8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	14
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	16
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment.....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique	30
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	32
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		32
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	32
14	ESSAIS CLINIQUES	34
14.1	Essais cliniques par indication	34
15	MICROBIOLOGIE	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVETEN^{MD} PLUS (mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée chez les patients où un traitement d'association avec l'éprosartan et l'hydrochlorothiazide est approprié.

TEVETEN^{MD} PLUS n'est pas indiqué comme traitement initial (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

1.1 Enfants

Pédiatrie (enfants < 18 ans) : D'après les données soumises à et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TEVETEN^{MD} PLUS n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez cette population de patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Gériatrie (personnes > 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence pour ce qui est de l'innocuité du médicament n'a été observée chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes, mais 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVETEN^{MD} PLUS est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE;
- chez les patients hypersensibles aux diurétiques thiazidiques ou à d'autres médicaments dérivés des sulfamides, en raison de l'hydrochlorothiazide contenu dans le médicament;
- chez les patients présentant une anurie ou une grave insuffisance rénale;
- chez les femmes enceintes (voir 7.1.1 Femmes enceintes);
- chez les femmes qui allaitent (voir 7.1.2 Allaitement);
- chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave;
- chez les patients présentant une cholestase et des troubles d'obstruction biliaire;
- chez les patients présentant une maladie rénovasculaire bilatérale avec anomalies hémodynamiques importantes ou une sténose grave sur rein fonctionnel unique;
- chez les patients présentant une hyponatrémie, une hypokaliémie ou une hypercalcémie réfractaires;

- chez les patients atteints d'hyperuricémie symptomatique/goutte;
- chez 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.
- en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) chez les patients atteints de néphropathie diabétique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)).
- en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) et (ou) d'insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- L'administration d'antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut causer des dommages au fœtus, voire son décès. L'administration de TEVETEN^{MD} PLUS (mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide) doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation d'un état de grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Arrêt du traitement).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être individualisée. L'association médicamenteuse à concentration fixe n'est pas destinée au traitement de première intention. La dose de TEVETEN^{MD} PLUS (mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide) devrait être déterminée par adaptation posologique de chacune des composantes du médicament.
- Une fois que l'état du patient est stabilisé à l'aide de doses séparées d'éprosartan et d'hydrochlorothiazide, on pourra substituer 1 comprimé de TEVETEN^{MD} PLUS, si les doses ayant permis de stabiliser l'état du patient sont les mêmes que celles de l'association à concentration fixe (voir 1 INDICATIONS).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

• Monothérapie par l'éprosartan

La dose initiale recommandée d'éprosartan en monothérapie 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 l'éprosartan seul ne donne pas lieu à une maîtrise suffisante de la tension artérielle, on peut lui adjoindre un diurétique thiazidique. (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- **Ajustement posologique chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance**

rénale grave

Il faudrait envisager une dose initiale moins élevée de 400 mg, une fois par jour, d'éprosartan utilisé en monothérapie. Le schéma habituel de traitement avec TEVETEN^{MD} PLUS peut être suivi aussi longtemps que la créatinine du patient est > 30 mL/min. En raison de la composante hydrochlorothiazide, TEVETEN^{MD} PLUS n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale).

- **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

Puisqu'il est nécessaire d'ajuster la posologie de l'éprosartan dans les cas de dysfonction hépatique et que les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner un coma hépatique, on ne recommande donc pas le recours à une association fixe tel TEVETEN^{MD} PLUS (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

- **Traitement diurétique concomitant**

La prudence s'impose lorsqu'on instaure un traitement par l'éprosartan chez des patients qui reçoivent des diurétiques puisqu'ils peuvent avoir subi une hypovolémie et risquent donc davantage de manifester de l'hypotension après avoir entrepris un autre traitement antihypertenseur. Dans la mesure du possible, l'administration de tous les diurétiques devrait cesser de 2 à 3 jours avant l'administration de l'éprosartan afin de réduire la probabilité d'hypotension (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si cela est impossible en raison de l'état du patient, l'éprosartan doit être administré avec prudence et il faut surveiller étroitement la tension artérielle. Par la suite, la posologie devrait être adaptée selon la réponse individuelle du patient.

- **Arrêt du traitement**

En cas d'augmentation d'azotémie et d'oligurie lors du traitement d'une grave maladie rénale progressive, on doit cesser la prise du diurétique.

Si des réactions de photosensibilité surviennent pendant le traitement par des médicaments contenant de hydrochlorothiazide, on doit abandonner le traitement.

On doit arrêter le traitement par TEVETEN^{MD} PLUS dès que possible lorsqu'une grossesse est détectée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Si on soupçonne un diagnostic de Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), on doit cesser le traitement par TEVETEN^{MD} PLUS et instaurer le traitement approprié.

4.4 Administration

TEVETEN^{MD} PLUS peut être pris avec ou sans aliment, à toute heure de la journée, mais il doit être pris systématiquement de la même façon en ce qui concerne la nourriture et au même moment à chaque jour.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, il faut la prendre dès que possible. La dose suivante doit être prise au moment prévu. Il ne faut pas prendre deux doses à moins de six heures d'intervalle.

5 SURDOSAGE

La dose d'éprosartan et d'hydrochlorothiazide la plus élevée à avoir été signalée était de 3600 mg d'éprosartan/75 mg d'hydrochlorothiazide. Cette dose a été ingérée lors d'une tentative de suicide.

On ne possède pas de renseignements spécifiques sur le traitement du surdosage par TEVETEN^{MD} PLUS (mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide). Le traitement doit viser le soulagement des symptômes et le maintien des fonctions vitales.

Éprosartan

On dispose de données limitées au sujet du surdosage avec l'éprosartan. Des cas individuels d'ingestion de doses ≤ 12 000 mg d'éprosartan ont été signalés après la commercialisation du médicament. Même si la plupart des patients n'ont signalé aucun symptôme, il importe toutefois de noter qu'un patient a subi un collapsus cardiovasculaire après l'ingestion de 12 000 mg d'éprosartan. Ce patient s'est complètement remis. 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'éprosartan n'est pas éliminé de l'organisme par l'hémodialyse.

Hydrochlorothiazide

Les signes et symptômes observés le plus souvent, le plus probablement sous la forme de nausées et de somnolence, sont ceux qui sont causés par la perte d'électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si on a aussi administré des glucosides digitaliques, l'hypokaliémie risque d'accentuer les arythmies cardiaques. Le degré selon lequel l'hydrochlorothiazide est éliminé par hémodialyse n'a pas été déterminé.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 600 mg d'éprosartan et à 12,5 mg d'hydrochlorothiazide	Crospovidone, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, lactose (sous forme de 43,3 mg de lactose monohydraté), macrogol 3350, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, amidon pré-gélatinisé, talc et dioxyde de titane.

Composition

TEVETEN^{MD} PLUS (600 mg d'éprosartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) est présenté sous forme de comprimés pelliculés, de couleur caramel et en forme de capsule renfermant, en tant qu'ingrédients actifs, 600 mg d'éprosartan, sous forme de mésylate d'éprosartan, et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Liste des ingrédients non médicinaux

TEVETEN^{MD} PLUS renferme également les ingrédients non médicinaux inertes suivants : crosprovidone, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, lactose (sous forme de 43,3 mg de lactose monohydraté), macrogol 3350, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, amidon prégélatinisé, talc et dioxyde de titane.

Conditionnement

TEVETEN^{MD} PLUS est offert en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités :

L'hydrochlorothiazide peut entraîner des résultats positifs aux tests antidopage.

Cancérogénèse et mutagenèse :

- **Cancer de la peau autre que le mélanome :**

Dans certaines études épidémiologiques, on a observé un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC) de la peau] après un traitement par l'hydrochlorothiazide. Le risque peut augmenter davantage avec l'emploi cumulatif croissant (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). L'action photosensibilisante de l'hydrochlorothiazide pourrait se révéler un mécanisme possible pour le cancer de la peau autre que le mélanome (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité – Hydrochlorothiazide).

On doit informer les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide du risque possible de CPNM. On doit les aviser de vérifier leur peau régulièrement pour déceler toute nouvelle lésion, ou tout changement des lésions existantes, et de signaler sans tarder toute lésion cutanée suspecte. On doit également conseiller aux patients de limiter leur exposition au soleil, d'éviter l'utilisation de toute équipement de bronzage, et d'employer une protection adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, vêtements et chapeau) lors de toute exposition au soleil ou aux rayons UV afin de minimiser le risque de cancer de la peau.

Des traitements de substitution à l'hydrochlorothiazide pourraient être envisagés chez des patients qui sont particulièrement à risque de développer un CPNM (p. ex., peau claire, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur en cours, etc.) (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Cardiovasculaire :

- **Sténose des valvules aortiques et mitrales / cardiomyopathie hypertrophique**

Le risque particulier d'insuffisance coronarienne que pourraient courir les patients ayant une sténose de l'aorte et traités par des vasodilatateurs soulève des craintes au point de vue théorique, du fait que chez eux la postcharge ne diminue pas autant.

Comme avec tous les vasodilatateurs, la prudence est de mise lors du traitement des patients présentant une sténose des valvules aortiques et mitrales ou une cardiomyopathie hypertrophique.

- **Hypotension**

À l'occasion, une hypotension symptomatique est survenue après l'administration d'éprosartan, parfois après la première dose. Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients qui ont subi une déplétion sodique ou volumique, par exemple en raison de la prise de fortes doses de diurétiques,

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, le traitement devrait d'abord faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. La déplétion sodique et (ou) volumique doit être corrigée avant d'entreprendre le traitement par TEVETEN^{MD} PLUS. 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a porté sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser de la machinerie; toutefois, étant donné ses propriétés pharmacodynamiques, TEVETEN^{MD} PLUS est peu susceptible d'influer sur cette capacité. 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.

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

Des données indiquent que l'administration d'ARA, comme l'éprosartan contenu dans TEVETEN^{MD} PLUS, 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 ml/min/1,73 m²). Par conséquent, l'administration de TEVETEN^{MD} PLUS en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration d'ARA, comme l'éprosartan contenu dans TEVETEN^{MD} PLUS, 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 9 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 2 CONTRE-INDICATIONS).

Pour obtenir des renseignements additionnels, voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Endocrinien/métabolisme :

- **Diabète**

Chez les patients diabétiques, des ajustements posologiques de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peuvent s'imposer. Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une hyperglycémie. Un diabète sucré latent peut donc se manifester pendant un traitement par des diurétiques thiazidiques.

- **Métabolisme**

On doit effectuer des tests périodiques des électrolytes sériques aux intervalles appropriés afin de détecter la possibilité de perturbations. Selon l'expérience avec l'emploi d'autres produits médicinaux qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'utilisation concomitante de l'éprosartan

avec les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments potassiques, les succédanés de sel contenant du potassium ou tout produit médicinal qui peut accroître les taux de potassium (p. ex. héparine, médicaments contenant du triméthoprim, les AINS) pourrait entraîner une augmentation du potassium sérique. Par conséquent, l'administration concomitante d'éprosartan commande la prudence (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

On doit observer attentivement les patients qui prennent des diurétiques thiazidiques pour des signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Il est particulièrement important d'effectuer des dosages des électrolytes sériques et urinaires dans les cas de vomissements excessifs ou chez les patients qui reçoivent des liquides parentéraux. Les signes ou symptômes d'alarme de déséquilibre hydroélectrolytique, sans égard au lien de causalité, incluent les suivants : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, confusion, convulsions, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie, arythmie et troubles gastro-intestinaux comme les nausées et les vomissements.

L'hypokaliémie peut survenir, particulièrement avec une diurèse abondante, en présence d'une cirrhose grave ou après un traitement prolongé.

L'hypokaliémie est aussi attribuable à une entrave à la prise orale adéquate d'électrolytes.

L'hypokaliémie peut déclencher des arythmies cardiaques et sensibiliser ou exagérer la réponse du cœur à l'effet toxique de la digitaline (p. ex., l'irritabilité ventriculaire accrue).

Même si toute carence en chlorure pendant un traitement avec un diurétique thiazidique est généralement légère et ne requiert habituellement aucun traitement en particulier, sauf dans les cas exceptionnels (maladie hépatique ou rénale), le remplacement du chlorure peut s'imposer dans le traitement de l'alcalose métabolique. L'hyponatrémie par dilution survient par temps chaud chez les personnes qui font de l'œdème. Pour la traiter, on doit restreindre la consommation d'eau plutôt qu'administrer du sel, sauf dans de rares cas où l'hyponatrémie menace le pronostic vital. S'il y a une réelle carence sodique, le remplacement approprié constitue le traitement de choix.

Chez certains patients, le traitement par des diurétiques thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou déclencher un accès de goutte. Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les concentrations sériques d'iode lié aux protéines sans entraîner de signes de troubles thyroïdiens.

On a démontré que les diurétiques thiazidiques augmentaient l'élimination urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'élimination urinaire du calcium. Ils peuvent causer une hausse légère et intermittente de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut indiquer une hyperparathyroïdie cachée. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer les épreuves de la fonction parathyroïdienne.

Il peut y avoir accentuation des effets antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide chez les patients sympathectomisés.

- **Hyperaldostéronisme primaire**

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne réagissent pas suffisamment aux antihypertenseurs dont l'action repose sur l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Par conséquent, le traitement par TEVETEN^{MD} PLUS n'est pas recommandé chez ces patients.

Hépatique/biliaire/pancréatique

En fonction de données pharmacocinétiques qui confirment des concentrations plasmatiques accrues d'éprosartan chez les patients atteints d'insuffisance hépatique après l'administration 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre des diurétiques thiazidiques en présence d'une dysfonction hépatique ou d'une hépatopathie évolutive, puisque de légères perturbations de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent entraîner un coma hépatique (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Une attention particulière doit être portée lorsque l'on administre TEVETEN^{MD} PLUS à des patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée, étant donné que l'on dispose de peu de données chez ces patients.

Ophthalmologique

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire :

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique entraînant un épanchement choroïdien, une myopie aiguë passagère et/ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comprennent une diminution soudaine et marquée de l'acuité visuelle, une vision trouble ou une douleur oculaire survenant habituellement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut causer une perte permanente de la vue.

Le traitement principal consiste d'abord à interrompre l'administration d'hydrochlorothiazide dès que possible. Un traitement médical ou chirurgical immédiat pourrait s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire persiste. Les facteurs de risque de glaucome à angle fermé aigu peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Peau :

- **Photosensibilité**

Des réactions de photosensibilité ont été signalées avec l'emploi de diurétiques thiazidiques.

Rénal :

- **Azotémie**

L'hydrochlorothiazide peut déclencher une azotémie ou aggraver une azotémie existante. La présence d'une dysfonction rénale peut entraîner la manifestation d'effets cumulatifs du médicament.

- **Insuffisance rénale**

Par suite de l'inhibition du SRAA, on a observé des modifications de la fonction rénale chez les personnes sensibles. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut être tributaire de l'activité du SRAA, comme ceux qui sont atteints de sténose bilatérale des artères rénales, de sténose unilatérale de l'artère rénale dans un rein unique ou d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement au moyen d'agents qui inhibent ce système a été associé à l'oligurie, l'azotémie progressive et, rarement, l'insuffisance rénale aiguë et (ou) à la mort. Chez les patients sensibles, l'utilisation concomitante de diurétiques peut encore accroître le risque.

L'utilisation de TEVETEN^{MD} PLUS doit comporter une évaluation appropriée et une surveillance étroite de la fonction rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) ainsi que des taux sériques de potassium et d'acide urique.

L'administration d'ARA, comme l'éprosartan contenu dans TEVETEN^{MD} PLUS, en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 3).

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'emploi de TEVETEN^{MD} PLUS chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Il faut administrer les diurétiques thiazidiques avec prudence chez les patients atteints d'une néphropathie. En raison de la composante hydrochlorothiazide, TEVETEN^{MD} PLUS n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Respiratoire

- **Toxicité respiratoire aiguë**

De très rares cas sévères de toxicité respiratoire aiguë, dont le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été signalés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se manifeste généralement dans les minutes ou les heures qui suivent la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comprennent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. On ne doit pas administrer de l'hydrochlorothiazide aux patients qui ont déjà présenté un SDRA après avoir pris de l'hydrochlorothiazide.

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 2 CONTRE-INDICATIONS).

- **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir en présence, ou non, d'antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Les réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide sont toutefois plus susceptibles de se produire chez les patients ayant des antécédents d'allergie, y compris une hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfamides.

On a signalé l'exacerbation ou l'activation d'un lupus érythémateux aigu disséminé chez des patients traités par diurétiques thiazidiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les médicaments qui agissent directement sur le SRAA peuvent causer la morbidité ainsi que la mort fœtale et néonatale lorsqu'on les administre à des femmes enceintes.

L'utilisation d'ARA est contre-indiquée durant la grossesse. 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 les ARA doit être interrompu immédiatement et, le cas échéant, il faut amorcer un traitement de rechange approprié.

L'utilisation des ARA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue comme étant inductrice d'une fœtotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligoamnios,

ossification crânienne retardée) et d'une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

Les nourrissons ayant un antécédent d'exposition *in utero* à un ARA devraient être mis sous observation étroite pour déceler l'hypotension, l'oligurie et l'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faudrait assurer le soutien de la tension artérielle et de la perfusion 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.

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont présents dans le sang du cordon ombilical. L'emploi régulier de diurétiques chez des femmes enceintes autrement en santé n'est pas recommandé et expose la mère et le fœtus à des dangers inutiles, y compris l'ictère fœtal et néonatal, la thrombocytopenie et possiblement d'autres événements indésirables qui se sont produits chez des adultes. Les diurétiques ne préviennent pas le développement de la toxémie pendant la grossesse et il n'existe pas de preuve satisfaisante qu'ils sont utiles dans son traitement.

- **Données animales :** On a constaté que l'éprosartan produit des toxicités maternelles et fœtales (mortalité fœtale et maternelle, faiblesse du poids maternel et de la consommation alimentaire 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 \leq 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).

7.1.2 Allaitement

On ignore si l'éprosartan passe ou non dans le lait maternel chez l'humain. On a toutefois montré que des taux significatifs étaient excrétés dans le lait de rates. Les diurétiques thiazidiques passent dans le lait maternel humain. Puisque de nombreux médicaments passent dans le lait humain et en raison de leurs effets indésirables possibles chez le nourrisson, si l'instauration du traitement par l'éprosartan et l'hydrochlorothiazide est jugée nécessaire, il faut arrêter en premier lieu l'allaitement. L'utilisation de TEVETEN^{MD} PLUS est contre-indiquée chez les femmes qui allaitent (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.3 Enfants

Pédiatrie (enfants < 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TEVETEN^{MD} PLUS n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, TEVETEN^{MD} PLUS n'est pas indiqué chez cette population de patients.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (personnes > 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence pour ce qui est de l'innocuité du médicament n'a été observée chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes, mais 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'association de mésylate d'éprosartan et d'hydrochlorothiazide contenue dans TEVETEN^{MD} PLUS a fait l'objet d'une étude d'innocuité chez 1 518 patients sous traitement antihypertenseur. Lors d'études ouvertes, 890 patients ont reçu le traitement sur des périodes de 6 mois à 2 ans. De cet ensemble de sujets, 528 patients ont été traités pendant ≥ 6 mois et 449, pendant ≥ 1 an, à raison de diverses doses d'éprosartan et de $\geq 12,5$ mg d'hydrochlorothiazide par jour.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Lors d'essais cliniques contrôlés, 268 patients ont reçu le traitement associatif par l'éprosartan à 600 mg et l'hydrochlorothiazide à 12,5 mg, et environ 3 % d'entre eux ont dû interrompre le traitement en raison d'effets cliniques indésirables.

Les réactions indésirables suivantes, qui risquent d'être graves, ont rarement été signalées lors des essais cliniques contrôlés : syncope, hypotension.

Le tableau suivant se fonde sur les essais contrôlés menés en double insu au cours desquels les patients ont reçu des doses de 600 mg d'éprosartan et de 12,5 d'hydrochlorothiazide. Dans les essais contrôlés et à double insu, les effets indésirables qui suivent se sont produits, à raison d'une incidence ≥ 1 %, parmi les patients recevant le traitement associatif. Des 268 patients qui ont reçu le traitement associatif durant la période de traitement en double insu des essais contrôlés, 110 ont fait état d'effets indésirables.

Tableau 2 Fréquence des effets indésirables qui se sont produits à raison de ≥ 1 % durant la période de traitement à double insu, selon le terme de prédilection et le groupe de traitement, sans égard au lien de causalité : Études contrôlées

	Éprosartan 600 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg n = 268 (%)	Éprosartan 600 mg n = 275 (%)	Hydrochlorothiazide 12,5 mg n = 117 (%)	Placebo n = 122 (%)
Troubles gastro-intestinaux				
Douleurs abdominales	1,5	0,4	0,9	0,8

	Éprosartan 600 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg n = 268 (%)	Éprosartan 600 mg n = 275 (%)	Hydrochlorothiazide 12,5 mg n = 117 (%)	Placebo n = 122 (%)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration				
Asthénie	1,1	1,1	0,9	0,8
Fatigue	1,9	1,8	0,9	0,8
Troubles hépatobiliaires				
Élévation de la SGPT	1,1	0,0	0,9	0,0
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hyperglycémie	1,5	0,7	2,6	0,8
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif				
Arthrose	1,9	0,4	0,0	0,8
Dorsalgie	2,6	2,5	1,7	3,3
Troubles psychiatriques				
Insomnie	1,9	0,7		
Dépression	1,1	0,4	0,0	0,0
Troubles rénaux et urinaires				
Albuminurie	1,9	0,7	1,7	1,6
Cystite	1,1	0,0	0,9	0,8
Hématurie	1,1	0,7	1,7	0,8
Pyurie	1,5	1,1	1,7	0,8
Infection des voies urinaires	1,1	0,4	1,7	0,8
Troubles respiratoires				
Bronchite	1,5	0,7	1,7	0,0

	Éprosartan 600 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg n = 268 (%)	Éprosartan 600 mg n = 275 (%)	Hydrochlorothiazide 12,5 mg n = 117 (%)	Placebo n = 122 (%)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	4,1	1,8	1,7	1,6
Céphalées	3,4	3,6	3,4	9,0
Névralgie	1,1	1,1	0,0	1,6
Paresthésie	1,1	0,7	0,0	0,8
Vertiges	1,5	0,0	0,0	1,6
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Leucocytose	1,5	0,7	0,9	0,8

Les événements indésirables signalés le plus fréquemment dans le groupe éprosartan 600 mg et hydrochlorothiazide 12,5 mg étaient : étourdissements (4,1 %) et céphalées (3,4 %).

En outre, les effets qui suivent ont été signalés (lors des essais cliniques contrôlés contre placebo et dans la littérature scientifique) :

Fréquents ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) : Rhinite, troubles gastro-intestinaux non précisés (p. ex., nausées, diarrhée, vomissements).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	Anémie hémolytique*, leucopénie
Troubles métaboliques et nutritionnels :	Hypochlorémie, hypercholestérolémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hyperuricémie, goutte
Troubles gastro-intestinaux :	Constipation**
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	Pyrexie
Troubles du système immunitaire :	Hypersensibilité
Troubles respiratoires :	Pneumonite*, œdème pulmonaire*, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, Toxicité respiratoire aiguë)
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	Spasmes musculaires**
Troubles psychiatriques :	Anxiété, troubles de la libido, nervosité

Troubles de l'appareil reproducteur Dysfonctionnement sexuel
et affections mammaires :

* Fréquence basée sur les données portant sur l'hydrochlorothiazide.

** Effets dont la fréquence n'était pas plus élevée que dans le groupe placebo.

Fréquence inconnue (ne pouvant être estimée d'après les données disponibles) : Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé*, agranulocytose, réactions anaphylactiques, anorexie, anémie aplasique, hypercalcémie, hypertriglycémie, néphrite interstitielle, ictère (ictère cholestatique hépatique), photosensibilité, insuffisance rénale / dysfonctionnement rénal chez des patients à risque (p. ex., sténose de l'artère rénale), agitation, lupus érythémateux disséminé, nécrolyse épidermique toxique, angéite.

* Fréquence basée sur les données portant sur l'hydrochlorothiazide.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Outre les effets mentionnés plus haut, les effets indésirables suivants ont été rarement signalés dans le contexte de l'expérience postcommercialisation : anémie, hypotension, y compris l'hypotension orthostatique, myalgie, arthralgie, réactions d'ordre cutané (rash, prurit, urticaire), dysgueusie et thrombocytopénie.

L'œdème de Quincke, ou angio-œdème, (soit l'enflure du visage, des lèvres et [ou] de la langue) a été très rarement signalé.

Troubles oculaires – épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome à angle fermé aigu (*fréquence inconnue*).

Les analyses de laboratoire ont mis en évidence une élévation occasionnelle des enzymes hépatiques.

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients recevant des ARA.

Des cas de lupus érythémateux cutané et d'hypomagnésémie ont été signalés.

Cancer de la peau autre que le mélanome : Certaines études pharmacoépidémiologiques ont suggéré un risque accru de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau avec l'emploi croissant de l'hydrochlorothiazide. Un examen systématique et une méta-analyse effectués par Santé Canada suggèrent, avec une incertitude importante, que l'emploi d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (>3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (IC à 95 %, entre 112 et 133 cas additionnels) de CSC par 1 000 patients traités par rapport à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (IC à 95 %, entre 24 et 37 cas additionnels) de CBC par 1 000 patients traités par rapport à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

Pour connaître les effets indésirables pertinents aux composants individuels de TEVETEN^{MD} PLUS, veuillez consulter la monographie du mésylate d'éprosartan et celle de l'hydrochlorothiazide.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles associées au mésylate d'éprosartan, à l'hydrochlorothiazide ou aux deux

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le taux de potassium sérique	EC, T	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.	Il ne faudrait administrer les diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, le triamtèrene, l'amiloride) ou les suppléments de potassium qu'en cas d'hypokaliémie avérée et dans le cadre d'une surveillance fréquente du potassium sérique. Les succédanés du sel renfermant du potassium devraient aussi être utilisés avec prudence. Si des médicaments ayant un effet sur le taux de potassium doivent être prescrits en association avec TEVETEN ^{MD} PLUS, il est conseillé de surveiller le taux plasmatique de potassium (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Alcool,	É	Intensification possible de	Éviter l'alcool, les barbituriques et

barbituriques et narcotiques		l'hypotension orthostatique.	les narcotiques, particulièrement à l'instauration du traitement.
Amantadine	É	Les thiazides peuvent faire augmenter le risque d'effets indésirables causés par l'amantadine.	Surveiller les effets indésirables de l'amantadine.
Amifostine		Une potentialisation de l'effet antihypertenseur peut se produire.	
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller le taux sérique de potassium.
Antiarythmiques <ul style="list-style-type: none"> • Classe Ia (p. ex., quinidine, disopyramide) • Classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) 	EC, T	L'éprosartan et les diurétiques thiazidiques peuvent influencer sur le taux sérique de potassium, ce qui peut mener à une hypokaliémie et augmenter le risque de torsades de pointes.	Surveiller le taux sérique de potassium et l'ÉCG lorsque TEVETEN ^{MD} PLUS est administré avec des antiarythmiques.
Antibiotiques et autres (p. ex., érythromycine, pénicilline G, pentamidine)	EC, T	L'administration concomitante de ces agents peut potentialiser l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide.	L'emploi concomitant n'est pas recommandé. Si des médicaments ayant un effet sur le taux de potassium doivent être prescrits en association avec TEVETEN ^{MD} PLUS, il est conseillé de surveiller le taux de potassium et l'ÉCG.
Antidépresseurs, particulièrement les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex., citalopram, escitalopram, sertraline)	T, É	L'emploi concomitant avec des diurétiques thiazidiques peut causer une potentialisation de l'hyponatrémie.	Surveiller le taux sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Antidiabétiques (p. ex., insuline et hypoglycémifiants oraux)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. La	Surveiller la maîtrise de la glycémie; au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir un taux sérique de

		déplétion du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose.	potassium adéquat et ajuster le traitement antidiabétique si nécessaire.
Antiépileptiques (p. ex., carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate)	T, É EC	L'emploi concomitant avec des diurétiques thiazidiques peut causer une potentialisation de l'hyponatrémie. Hypokaliémie additive. Augmentation possible de la concentration sérique de topiramate provoquée par l'agent thiazidique.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Surveiller la concentration sérique de potassium et de topiramate. Il pourrait être nécessaire d'administrer des suppléments de potassium ou d'ajuster la dose du topiramate.
Antifongiques (p. ex., kétoconazole et fluconazole)	EC	Aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'éprosartan.	L'administration concomitante de kétoconazole ou de fluconazole n'influe aucunement sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'éprosartan.
Antihypertenseurs	EC	L'éprosartan et l'hydrochlorothiazide peuvent potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex., guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'ECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	
Agents antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'élimination rénale des agents cytotoxiques et potentialiser les effets myélosuppresseurs.	L'état hématologique doit être surveillé de près chez les patients recevant cette association de médicaments. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, trifluopérazine, halopéridol, pimozide, dropéridol)	T, É	L'emploi concomitant avec des diurétiques thiazidiques peut causer une potentialisation de l'hyponatrémie. L'éprosartan et les diurétiques thiazidiques peuvent influencer sur le taux sérique de potassium, ce qui	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux sériques de sodium et de potassium ainsi que l'ECG lorsque TEVETEN ^{MD} PLUS est administré avec des antipsychotiques.

		peut mener à une hypokaliémie et augmenter le risque de torsades de pointes.	
Baclofène		Une potentialisation de l'effet antihypertenseur peut se produire.	
Bêtabloquants		L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants peut être accentué par les diurétiques thiazidiques.	
Chélateurs des acides biliaires (p. ex., cholestyramine)	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans les intestins et diminuent l'absorption gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration de l'agent thiazidique 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	Administer l'agent thiazidique de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la prise du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de l'agent thiazidique au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	É	Les agents thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os.	Si des suppléments de calcium ou des produits médicaux ayant un effet sur le taux de calcium sérique (p. ex., traitement par la vitamine D) doivent être prescrits, il faut surveiller le taux de calcium sérique et adapter la dose de calcium en conséquence.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticoïde (ACTH)	T	Intensification possible de la déplétion électrolytique, en particulier de l'hypokaliémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium, et ajuster la médication au besoin.
Diazoxide	T	L'effet hyperglycémiant du diazoxide peut être accentué par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la glycémie.
Digoxine	EC	Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie)	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine doit se faire avec prudence. Surveiller la

		augmentent le risque d'effets toxiques de la digoxine, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.	concentration des électrolytes et de digoxine. Il pourrait être nécessaire d'administrer un supplément de potassium ou d'ajuster la dose de digoxine ou de l'agent thiazidique.
Diurétiques	T	Les patients qui prennent des diurétiques, et surtout ceux qui viennent d'entreprendre un traitement diurétique, peuvent parfois subir une réduction excessive de la tension artérielle après le début du traitement au moyen de l'éprosartan. Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été décelée avec l'éprosartan et les diurétiques thiazidiques.	On peut réduire la possibilité d'hypotension symptomatique au minimum en cessant d'administrer des diurétiques avant le début du traitement par éprosartan (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Médicaments qui affectent la motilité gastro-intestinale (p. ex., les agents anticholinergiques, tels que l'atropine, et les agents procinétiques, comme le métoclopramide et le dompéridone)	EC, T	Les agents anticholinergiques peuvent accroître la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. Réciproquement, les agents procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de thiazide.
Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	La double inhibition du SRAA par des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène a été associée à une incidence accrue d'hypotension grave, de diminution de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale grave) et d'hyperkaliémie.	La double inhibition du SRA par des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine-

			aldostérone (SRAA).
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.
Laxatifs	EC, T	L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être potentialisé par l'administration concomitante de laxatifs.	L'emploi concomitant avec des laxatifs n'est pas recommandé. Si des laxatifs doivent être prescrits en association avec TEVETEN ^{MD} PLUS, il est conseillé de surveiller le taux sérique de potassium.
Lithium	EC, T	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et posent un risque élevé d'effets toxiques du lithium.	Des augmentations réversibles de la concentration sérique et de la toxicité du lithium ont été signalées à la suite de l'administration concomitante de lithium avec des IECA et, rarement, des ARA. L'administration concomitante de TEVETEN ^{MD} PLUS et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, la dose du lithium devrait être réduite de 50 %, et il faut surveiller le taux de lithium de très près.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC, T	La rétention de sodium et d'eau due aux AINS neutralise les effets diurétiques et antihypertenseurs des agents thiazidiques. L'inhibition des prostaglandines rénales par	L'administration concomitante doit se faire avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Si l'administration concomitante est nécessaire, surveiller de près la fonction rénale, le taux sérique de potassium et la tension artérielle. Les patients doivent être hydratés

		<p>les AINS entraîne une diminution de la circulation sanguine dans les reins, et la diminution du TFG due aux agents thiazidiques peut causer une insuffisance rénale aiguë. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent être particulièrement à risque.</p> <p>Comme avec les IECA, l'administration concomitante d'ARA 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.</p>	adéquatement. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.
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.
Metformine		Il y a un risque d'acidose lactique provoquée par une possible insuffisance rénale fonctionnelle associée à l'hydrochlorothiazide.	La metformine doit être utilisée avec prudence.
Amines pressives (p. ex., noradrénaline)	T	En présence de diurétiques, une diminution de la réponse aux amines pressives est possible, mais l'effet n'est pas considéré comme assez grave pour empêcher leur utilisation concomitante.	
Dérivés de l'acide salicylique	EC, T	L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être potentialisé par l'administration concomitante de dérivés de	L'emploi concomitant avec les dérivés de l'acide salicylique n'est pas recommandé. Si des dérivés de l'acide salicylique

		l'acide salicylique.	doivent être prescrits en association avec TEVETEN ^{MD} PLUS, il est conseillé de surveiller le taux sérique de potassium.
Myorelaxants de la classe des curares, tels que le tubocurare	É	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants tels que les dérivés du curare.	
Tétracyclines	T	L'administration concomitante de tétracyclines et de thiazides accroît le risque d'augmentation de l'urée attribuable aux tétracyclines. Cette interaction ne s'applique probablement pas à la doxycycline.	
Warfarine	EC	L'administration concomitante d'éprosartan et de warfarine n'influe aucunement sur les ratios des temps de prothrombine à l'état d'équilibre (RIN) chez des volontaires en bonne santé.	

Légende : É = étude de cas; ÉCR = étude de cohorte rétrospective; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TEVETEN^{MD} PLUS (mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide) associe l'action d'un ARA, le mésylate d'éprosartan, à celle d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide.

- **Éprosartan**

L'éprosartan inhibe l'angiotensine II en bloquant le récepteur de l'angiotensine de type 1 (AT₁). L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant, l'hormone vasoactive principale du SRA 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 de l'aldostérone et de vasoconstriction de l'angiotensine II par blocage sélectif de la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs (AT₁) présent dans de nombreux tissus (p. ex., le muscle lisse vasculaire et la surrénale). Un récepteur des AT₂ 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.

L'éprosartan n'inhibe pas l'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.

- **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide est un agent diurétique et antihypertenseur qui entrave la réabsorption des électrolytes dans les tubules rénaux. Il stimule l'élimination du sodium et du chlorure en quantités approximativement équivalentes. La natriurie peut s'accompagner d'une certaine perte de potassium et de bicarbonate. Bien que l'hydrochlorothiazide soit surtout un agent salidiurétique, des études *in vitro* ont démontré qu'il exerce une action inhibitrice sur l'anhydrase carbonique, action qui semble relativement spécifique pour le mécanisme rénal de réabsorption tubulaire. Sa concentration dans les érythrocytes et le cerveau ne semble pas suffisante pour y entraver l'activité de l'anhydrase carbonique.

L'hydrochlorothiazide est utile pour le traitement de l'hypertension. Il peut être administré seul ou comme adjuvant à d'autres médicaments antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'influe pas sur la tension artérielle normale.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique établi. Les thiazides influent sur la réabsorption des électrolytes dans les tubules rénaux, stimulant directement l'élimination des liquides, du sodium et du chlorure. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume du plasma, augmente l'activité de la rénine plasmatique et augmente la sécrétion d'aldostérone, entraînant par là une augmentation des pertes urinaires de potassium et de bicarbonate et une réduction du taux sérique de potassium. L'action antihypertensive de l'hydrochlorothiazide semble être due à un mécanisme conjuguant une action diurétique et des effets directs sur l'activité vasculaire (réduction de la résistance vasculaire).

- **Études de tolérance initiale**

L'éprosartan par voies orale et intraveineuse (i.v.) s'est révélé sûr et bien toléré chez les sujets sains qui ont reçu par voie orale des doses uniques ≤ 800 mg, par voie i.v. des doses uniques ≤ 20 mg, ou par voie orale des doses répétées ≤ 300 mg deux fois par jour pendant 8 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 ≤ 1200 mg une fois par jour pendant 1 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. 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 vasopresseurs, ainsi que les effets de vasoconstriction rénale et de sécrétion d'aldostérone des perfusions d'angiotensine II, l'inhibition complète (100 %) se manifestant à des doses \geq 350 mg. 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 d'aldostérone de l'angiotensine II. Selon les résultats de 2 études, les doses orales de 200 à 400 mg d'éprosartan se révélaient 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 (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 % du 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 7 jours se sont avérés supérieurs à ceux de l'administration de 25 mg de captopril 3 f.p.j. pendant 7 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 2 groupes, des patients atteints d'hypertension essentielle ont reçu 300 mg d'éprosartan 2 f.p.j. 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 \leq 4 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 3 groupes, des patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés ont reçu 300 mg d'éprosartan 2 f.p.j., 25 mg de captopril 3 f.p.j. 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Monothérapie par l'éprosartan, Ajustement posologique chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale grave).

- **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 termes 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 \leq 1200 mg 2 f.p.j. 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 \leq 4 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 1 f.p.j.. 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Monothérapie par l'éprosartan, Ajustement posologique chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale grave).

- **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 de 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 l'éprosartan à raison de doses \leq 1200 mg 1 f.p.j., 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 l'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 et chez les patients hypertendus sans restriction sodique.

10.2 Pharmacodynamie

- **Éprosartan**

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 vasopresseurs, de vasoconstriction rénale et de sécrétion d'aldostérone des perfusions d'angiotensine II, l'inhibition complète se manifestant à des doses \geq 350 mg. 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 par 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 l'éprosartan 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 SRA, comme les IECA et les ARA, sont moins efficaces chez les hypertendus qui ne présentent pas d'élévation de rénine (fréquemment des Noirs).

- **Hydrochlorothiazide**

L'action diurétique débute dans les 2 heures qui suivent l'administration orale et atteint son maximum au bout de 4 heures environ. L'activité diurétique dure environ 6 à 12 heures.

- **Éprosartan et hydrochlorothiazide**

Il a été démontré que les composants de TEVETEN^{MD} PLUS ont un effet additif sur la réduction tensionnelle, diminuant la tension artérielle d'un degré plus élevé en association que l'un ou l'autre des constituants utilisés seuls.

TEVETEN^{MD} PLUS exerce un effet antihypertenseur soutenu sur une période de 24 heures. Lors d'essais cliniques d'une durée d'un an, il y a eu maintien de l'effet antihypertenseur dans le cadre d'un traitement continu. Malgré la diminution tensionnelle significative observée, l'administration de TEVETEN^{MD} PLUS n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Éprosartan :

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. 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.

Éprosartan et hydrochlorothiazide :

L'administration concomitante d'éprosartan et d'hydrochlorothiazide n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament.

Absorption

La biodisponibilité absolue après une dose unique de 300 mg d'éprosartan par voie orale est d'environ 13 %. Les concentrations plasmatiques d'éprosartan atteignent leur maximum une à deux heures après la prise d'une dose orale à jeun. Dans l'écart posologique de 100 mg à 800 mg, les concentrations plasmatiques d'éprosartan augmentent un peu moins que proportionnellement à la dose. Après son administration par voie orale, la demi-vie d'élimination terminale de l'éprosartan est de 5 à 9 heures. L'utilisation prolongée de l'éprosartan n'entraîne pas d'accumulation significative de ce produit.

La prise d'aliments n'influe pas sur la biodisponibilité de l'éprosartan et de l'hydrochlorothiazide mais retarde leur absorption. Les pics plasmatiques surviennent quatre heures suivant l'administration dans le cas de l'éprosartan et trois heures après l'administration pour ce qui est de l'hydrochlorothiazide.

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 (i.v.), le volume de distribution est d'environ 13 litres et la clairance plasmatique est d'environ 8 L/h.

Métabolisme :

- **Éprosartan** : L'éprosartan n'est pas métabolisé par le système cytochrome P450. Aucun métabolite actif n'a été décelé après l'administration orale ou i.v. d'éprosartan chez des sujets humains.
- **Hydrochlorothiazide** : L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais il est éliminé rapidement par le rein. Sa demi-vie plasmatique varie de 5,6 à 14,8 heures d'après les observations des concentrations plasmatiques sur des périodes d'au moins 24 heures. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée en 24 heures. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais non la barrière hématoencéphalique, et passe dans le lait maternel.

Élimination

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 i.v. 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.

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. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) était de 308 litres chez les patients, quel que soit leur âge.

Populations et états pathologiques particuliers

- **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.
- **Origine ethnique** : 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 de l'éprosartan 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 4 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 (clairance de la créatinine 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. Par comparaison avec les patients dont la fonction rénale était normale, les valeurs de C_{max} et d'ASC moyennes étaient environ 30 % plus élevées chez les patients faisant de l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 59 mL/min) et de 50 % plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 5 à 29 mL/min). 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 (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Monothérapie par l'éprosartan). L'hémodialyse ne permet qu'une élimination incomplète de l'éprosartan ($CL_{HD} < 1$ L/h), le médicament n'étant essentiellement pas dialysé.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés TEVETEN^{MD} PLUS (600 mg d'éprosartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) devraient être conservés entre 15 °C et 25 °C. Protéger de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce médicament.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- **Mésylate d'éprosartan**

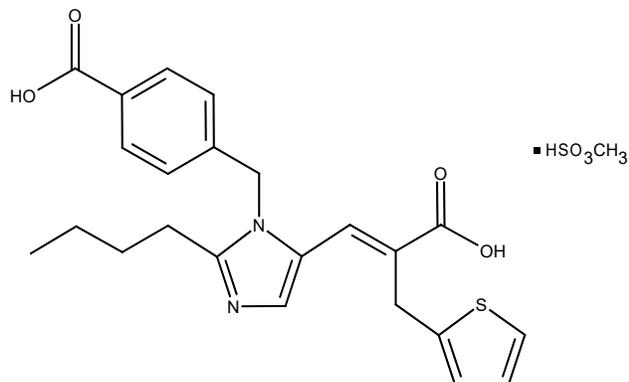
Nom propre : mésylate d'éprosartan

Nom chimique :

1. acide 2-thiophénépropanoïque, -[[[2-butyl-1-[(4-carboxyphényl)méthyl] -1H- imidazol-5-yl]méthylène], (E)-monométhanesulfonate
2. acide (E)-2-Butyl-1-(p-carboxybenzyl)-alpha-2-thénylimidazole-5-acrylique, monométhanesulfonate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{23}H_{24}N_2O_4S \bullet CH_4O_3S$ 520,65

Formule de structure :



Description :

Poudre cristalline, fluide, blanche à blanchâtre

Propriétés physicochimiques :

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.

On a déterminé que les valeurs de pKa apparentes de l'éprosartan étaient les suivantes : pKa₁ = 4,11; pKa₂ = 5,68; et pKa₃ = 6,89.

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).

- **Hydrochlorothiazide**

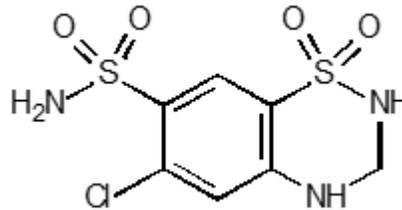
Nom propre :

hydrochlorothiazide

Nom chimique : 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 297,74

Formule de structure :



Description : L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Il est légèrement soluble dans l'eau, mais très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

La toxicité aiguë de l'éprosartan a été évaluée dans le cadre d'une série d'études sur des doses uniques et répétées, en administration orale ou i.v., qui ont duré ≤ 3 mois chez la souris, ≤ 6 mois chez le rat et ≤ 1 an chez le chien (Tableau 4 et Tableau 5).

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

- Toxicité aiguë

Tableau 4 – Toxicité aiguë de l'éprosartan seul

Espèce	Voie	Durée	Dose (mg/kg/j)	Constatations principales
Rat (Sprague-	Orale	Dose unique	3, 10, 30, 100, 300, 600, 1000	Aucun effet sur la survie, le poids corporel, les observations cliniques,

Dawley)				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 intrahépatique légère chez les mâles à > 100 mg/kg. Aucun effet sur la survie ou le poids corporel.

- **Toxicité à long terme**

Tableau 5 – Toxicité à long terme de l'éprosartan seul

Espèce	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) et faible consommation alimentaire 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 alimentaire, 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 alimentaire, 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 ($\leq 17\%$) des paramètres érythrocytaires chez les mâles (≥ 100 mg/kg) et chez 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.
Chien (Beagle)	Orale	1 an	30, 100, 1000	Baisse légère ($\leq 16\%$) 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 alimentaire, 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.

La toxicité aiguë et subchronique de l'éprosartan et de l'hydrochlorothiazide a été évaluée dans le cadre d'une série d'études sur des doses uniques et répétées en administration orale qui ont duré jusqu'à 3 mois chez la souris et 3 mois chez le chien. Les résultats de ces études sont présentés dans les Tableau 6 et Tableau 7.

Tableau 6 – Toxicité aiguë de l'éprosartan et de l'hydrochlorothiazide

Espèce	Voie	Durée	Dose (mg/kg/jour)	Constatations principales
Chien, Beagle	orale	1 jour	¹ (É/H)1000/0,3 (É/H)1000/1 (É/H)1000/3	Observations cliniques : - Vomissement (18-34 min post-dose) chez 1 chien par groupe.

				<ul style="list-style-type: none"> - Vomissement, moins de 24 h post-dose, chez 1 chien additionnel ayant reçu l'association à dose élevée. - Selles molles/mucoïdes/jaunâtres observées chez 1 et chez 2 chiens ayant reçu l'association à dose faible et élevée. <p>Poids corporel :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun effet lié aux médicaments <p>Mortalité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun décès.
--	--	--	--	--

¹ (Éprosartan/hydrochlorothiazide)

Tableau 7 – Toxicité subchronique de l'éprosartan et de l'hydrochlorothiazide

Espèce	Voie	Durée	Dose (mg/kg/jour)	Constatations principales
Souris	orale (gavage)	90 jours	(É/H) 0/0-témoin (É/H) 2000/0 (É/H) 0/62,5 (É/H) 300/9,375 (É/H) 2000/62,5	<p>Mortalité : aucun décès lié aux médicaments</p> <p>Observations cliniques : Aucune observation clinique en rapport avec les médicaments; aucun changement en rapport avec le poids corporel, la consommation alimentaire ou l'ophtalmologie.</p> <p>Poids des organes : Diminution significative ($p < 0,05$) du poids du cœur (absolue et en fonction du poids corporel) chez des femelles des groupes dose faible et dose élevée de l'association.</p> <p>Nécropsie/Histologie : Hyperplasie bénigne à modérée des cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente chez les souris mâles et femelles ayant reçu l'association à dose élevée. Il y a eu augmentation de la dégénérescence et régénération tubulaires chez les souris mâles et femelles du groupe association à dose élevée et chez les mâles soumis à la dose de 62,5 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide seul.</p> <p>Conclusions : Bien que les groupes association à faible dose n'ont présenté aucun signe de toxicité, on a observé, dans le groupe association à dose élevée,</p>

				hyperplasie des cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente et régénération des tubules rénaux.
Chien	Orale (gavage)	30 jours	(É/H) 0/0-témoin (É/H) 1000/0 (É/H) 0/31,25 (É/H) 100/3,125 (É/H) 1000/31,25	<p>Mortalité : Un chien et une chienne du groupe association à dose élevée ont été sacrifiés.</p> <p>Poids corporel : Une perte pondérale a été notée chez les animaux des deux sexes du groupe association à dose élevée.</p> <p>Observations cliniques : Un mâle et une femelle du groupe association à dose élevée ont accusé vomissements, selles sanguinolentes et hypoactivité.</p> <p>-Chez les mâles et les femelles qui ont survécu dans le groupe association à dose élevée, des vomissements plus intenses ont été observés.</p> <p>-Dans le groupe association à faible dose et dans le groupe éprosartan seul (1000 mg/kg/jour), des vomissements plus intenses ont été observés.</p> <p>Biochimie clinique/Hématologie/Analyses d'urine/Histologie :</p> <p>-Une chienne et un chien du groupe association à dose élevée ont présenté des signes d'hémoconcentration, d'augmentation de l'urée, de la créatinine et du potassium sériques, et de diminution du sodium sérique.</p> <p>-Les mâles et les femelles du groupe association à dose élevée qui ont survécu ont présenté des vomissements plus intenses ainsi qu'une altération des résultats de biochimie et d'analyses d'urine.</p> <p>-Les modifications microscopiques observées chez 3 des 7 animaux survivants présentant une augmentation de la créatinine comprenaient une dégénérescence et une régénération diffuses des tubules rénaux.</p> <p>Conclusions : L'association à dose élevée (1000/31,25 mg/kg/jour) a provoqué une</p>

				néphrotoxicité qui a dégénéré en insuffisance rénale, caractérisée par de l'urémie et une dégénérescence et régénération microscopique des tubules rénaux.
Chien	orale (gavage)	90 jours	(É/H) 0/0 (É/H) 1000/0,3 (É/H) 1000/3,0	<p>Mortalité : Aucun décès lié au médicament ne s'est produit.</p> <p>Observations cliniques : Les signes cliniques liés aux médicaments (dans les deux groupes de traitement) se sont limités à des vomissements et à des selles sans consistance (molles, mucoïdes ou aqueuses) décolorées (jaunâtres).</p> <p>Poids corporelle/Consommation alimentaire/Électrocardiographie/Ophthalmologie/Poids tissulaire/Nécropsie/Histologie : Aucun effet lié aux médicaments ne s'est produit.</p> <p>Hématologie/Biochimie clinique/Analyses d'urine : Aucun effet significatif lié aux médicaments ne s'est produit.</p> <p>Conclusions : Aucun effet toxicologique significatif n'a été associé aux groupes associations à la dose de 1000/0,3 ou à la dose de 1000/3,0 mg/kg/jour.</p>

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 jusqu'à 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 8).

Tableau 8 – Cancérogénicité de l'éprosartan seul

Espèces	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)	Orale	2 ans	30, 100, 600	Aucun effet cancérogène. Augmentation des lésions pulmonaires non néoplasiques

-Dawley)				chez les mâles à des doses égales ou supérieures à 30 mg (dans les cas d'œdème et d'hémorragie) et à 600 mg (nécrose).
----------	--	--	--	--

Hydrochlorothiazide

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a démontré des preuves incohérentes d'activité carcinogène chez les rats et les souris, avec des preuves conflictuelles d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée et de phéochromocytome (tumeur surrénalienne) dans une étude sur le rat mais pas dans une autre. Les preuves actuelles sont inadéquates pour qu'on puisse tirer des conclusions claires en matière d'effet carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène a été évalué dans une série de systèmes d'essai *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains des résultats obtenus *in vitro* étaient positifs, les résultats de toutes les études *in vivo* ont été négatifs. L'hydrochlorothiazide augmente la formation de dimères de pyrimidine induite par les UVA *in vitro* et dans la peau des souris après un traitement par voie orale. On a donc conclu que, bien qu'il n'y ait aucun potentiel mutagène pertinent *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques de la lumière UVA light. Ce mécanisme de photosensibilisation pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

Génotoxicité :

Dans le cadre d'un dosage microbiologique (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*), l'éprosartan *in vitro* et *in vivo* n'a manifesté aucune mutagénicité ou clastogénicité dans les cellules de lymphomes de souris L5178Y, dans les lymphocytes humains et dans un test du micronoyau chez la souris (Tableau 9).

Tableau 9 – Potentiel d'effets génotoxiques : Éprosartan

Test	Système	µg/mL ou plaque	Résultats
Mutagénicité	<i>Salmonella typhimurium</i> et <i>Escherichia coli</i>	50 - 5000 (avec et sans S9)	Négatifs
Mutagénicité et dommage chromosomique	Cellules de lymphomes de souris L5178Y	198 - 2750 (avec S9) 198 - 3250 (sans S9)	Négatifs
Mutagénicité et dommage chromosomique	Cellules de 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

De même, dans le cadre d'un dosage microbiologique (test du pouvoir mutagène d'Ames de souches

de *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*), l'éprosartan et l'hydrochlorothiazide *in vitro* et *in vivo* n'ont manifesté aucune mutagénicité dans les lymphocytes humains et dans un test du micronoyau chez la souris (Tableau 10).

Tableau 10 – Potentiel d'effets génotoxiques : Éprosartan et hydrochlorothiazide

Test	Système	Conc./Dose	Résultats
Mutagénicité	<i>Salmonella typhimurium</i> et <i>Escherichia coli</i>	312,5 5000 µg/plaque (avec et sans S9)	Négatifs
Micronoyau	Cellules médullaires de souris (CD-1)	2000 mg/kg/jours	Négatifs
Aberration chromosomique	Lymphocytes humains	860,2-1831 mcg/mL (sans S9) 1529-2635 mcg/mL (avec S9)	Négatifs

Le mélange de 600/12,5 d'éprosartan et d'hydrochlorothiazide n'a induit aucune mutation génétique (*in vitro*), ni aberration chromosomique (*in vitro* et *in vivo*) aux doses/concentrations non toxiques dans l'intervalle thérapeutique.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

- **Études toxicologiques sur la 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 11).

L'hydrochlorothiazide n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité des souris et des rats, quel qu'ait été leur sexe, alors que les animaux de ces espèces ont été exposés, par le biais de leur alimentation, à des doses allant jusqu'à 100 et 4 mg/kg respectivement, avant l'accouplement et tout au long de la gestation.

L'association (éprosartan et hydrochlorothiazide), administrée par voie orale à raison de doses allant jusqu'à 3/1 mg/kg/jour (éprosartan et hydrochlorothiazide) ne s'est soldée par aucun effet toxique chez les mères, ni par rapport au développement fœtal.

- **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 et maternelle 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 à la fin de la gestation (Tableau 11).

Tableau 11 – Reproduction et tératologie de l'éprosartan seul

Espèce	Voie	Durée (jours*)	Dose (mg/kg/jour)	Constatations principales
Segment 1				
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.
Segment 2				
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	6 - 17 pc	30, 100, 1000	Aucun effet sur la mère ou le développement.
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Orale	6 - 18 pc 6 - 28 pc	100, 500, 1000 1, 10, 30, 60	Toxicité maternelle, mais aucune toxicité fœtale, à 100 mg/kg quand administré 6-18 pc. Toxicité maternelle (mortalité, baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire, avortements) et mortalité fœtale à > 10 mg/kg quand administré 6-28 pc.
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	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, signes cliniques indésirables et avortements à 30 mg/kg.

				Mortalité fœtale à 30 mg/kg.
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	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.
Segment 3				
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.
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

Le risque d'effets tératogènes de l'éprosartan et de l'hydrochlorothiazide a été évalué dans le cadre d'une série d'études. L'éprosartan en association avec l'hydrochlorothiazide a été administré par voie orale (gavage) à des lapines blanches de Nouvelle-Zélande. Les résultats de ces études sont présentés au Tableau 12.

Tableau 12 – Tératologie de l'éprosartan et de l'hydrochlorothiazide

Espèce	Voie	Durée (jours*)	Dose (mg/kg/jour)	Constatations principales
Lapin	orale (gavage)	jours 6-28 (gest.)	¹ 0/0	Toxicité maternelle (mortalité, baisse de la consommation alimentaire et de la prise de poids corporel), mais aucun effet toxique par rapport au développement fœtal n'a été mis en évidence aux doses de 30/10 mg/kg/jour (éprosartan/HCTZ), quand administré aux jours 6 à 17 pc. Toxicité maternelle (baisse de la prise de poids corporel et parturition précoce) et
		jours 6-17 (gest.)	30/10	
		jours 18-28 (gest.)	10/3	
		jours 6-28 (gest.)	10/3	
			3/1	
	1/0,3			
	0/3			

				toxicité par rapport au développement fœtal (taux accru de résorption) étaient manifestes aux doses de 10/3 mg/kg/jour, lorsqu'elles étaient administrées vers la fin de la gestation (jours 18 à 28).
Lapin	orale (gavage)	jours 6-17 (gest.)	0/0 0/10 10/3 30/0 30/10	Une toxicité maternelle, mais aucune toxicité par rapport au développement fœtal, a été mise en évidence aux doses de 30/0, de 10/3 et de 30/10 mg/kg/jour (éprosartan/HCTZ), quand les femelles les ont reçues aux jours 6 - 17 de la gestation. La toxicité maternelle a été plus marquée chez les lapines des groupes 30/10 mg/kg/jour, par comparaison aux lapines des groupes 30/0 et 0/10 mg/kg/jour.
Lapin	orale (gavage)	jours 18-28 (gest.)	0/0 0/3 3/1 10/0 10/3	Toxicité maternelle (baisse du poids corporel, avortement et [ou] parturition précoce) et toxicité par rapport au développement fœtal (mortalité fœtale accrue) étaient manifestes à la dose de 10 mg/kg/jour d'éprosartan seul et à la dose de 10/3 mg/kg/jour de l'association (éprosartan/HCTZ). L'HCTZ n'a ni donné lieu à une toxicité maternelle ou par rapport au développement fœtal, ni n'a intensifié les effets toxiques de l'éprosartan.

¹ Éprosartan/HCTZ

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVETEN® PLUS

Comprimés de mésylate d'éprosartan / hydrochlorothiazide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TEVETEN® PLUS** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TEVETEN® PLUS**.

Mises en garde et précautions importantes

- TEVETEN® PLUS ne doit pas être pris durant la grossesse. Prendre TEVETEN® PLUS pendant la grossesse peut être nocif, voire mortel, pour votre bébé. Si vous découvrez que vous êtes enceinte durant votre traitement par TEVETEN® PLUS, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.

Pour quoi TEVETEN® PLUS est-il utilisé?

- TEVETEN® PLUS est utilisé chez les adultes pour abaisser la tension artérielle élevée.

Comment TEVETEN® PLUS agit-il?

TEVETEN® PLUS contient une association de deux médicaments, soit le mésylate d'éprosartan et l'hydrochlorothiazide :

- Le mésylate d'éprosartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Ce médicament abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique, soit un médicament qui élimine l'eau et augmente la production d'urine. Ce médicament aide également à abaisser la tension artérielle.

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

Quels sont les ingrédients dans TEVETEN® PLUS?

Ingrédients médicinaux : Le mésylate d'éprosartan et l'hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : Crospovidone, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, macrogol 3350, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, amidon pré-gélatinisé, talc et dioxyde de titane.

TEVETEN® PLUS est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés de mésylate d'éprosartan/ hydrochlorothiazide : 600 mg/12,5 mg.

Ne prenez pas TEVETEN® PLUS si :

- vous êtes allergique au mésylate d'éprosartan, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux qui entrent dans la composition du médicament;

- vous êtes allergique aux diurétiques thiazidiques, ou à tout médicament dérivé des sulfamides; la plupart de ces médicaments ont un ingrédient médicamenteux dont le nom se termine par le suffixe « **MIDE** »;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à un ARA, qui s'est manifestée notamment par une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une soudaine difficulté à respirer ou à avaler. Avisez votre professionnel de la santé si cela vous est déjà arrivé;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous avez un problème aux reins ou au foie;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. Prendre TEVETEN® PLUS pendant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé ou la mort de celui-ci;
- vous allaitez. Il est possible que TEVETEN® PLUS passe dans le lait maternel;
- vous avez un déséquilibre électrolytique difficile à traiter (faible taux sanguin de potassium ou de sodium ou taux élevé de calcium);
- vous avez des symptômes de goutte ou un taux élevé d'acide urique dans le sang;
- vous avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes, car TEVETEN® PLUS contient du lactose :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;
 - syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.
- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale et prenez déjà :
 - un antihypertenseur qui contient de l'aliskirène (comme Rasilez®)
 - 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** ».

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVETEN® PLUS, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous êtes allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), ou à la pénicilline;
- vous avez des allergies.
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- vous avez une insuffisance cardiaque;
- vous avez le diabète ou êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins;
- vous êtes atteint de lupus ou de goutte;
- vous souffrez d'asthme.
- vous avez déjà eu des problèmes pulmonaires ou de la difficulté à respirer (y compris une inflammation ou du liquide dans les poumons) après avoir pris de l'hydrochlorothiazide. Si vous développez un essoufflement sévère ou de la difficulté à respirer après la prise de TEVETEN® PLUS, obtenez immédiatement une aide médicale.
- vous êtes dialysé;
- 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 et qui conserve le potassium dans votre organisme]) ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium sérique;

- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez[®], afin d'abaisser votre tension artérielle trop élevée. L'administration avec TEVETEN[®] PLUS n'est pas recommandée.
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- vous suivez un régime alimentaire faible en sel;
- votre taux sanguin d'aldostérone est élevé;
- vous avez eu un cancer de la peau ou vous avez des antécédents familiaux de cancer de la peau.
- vous avez plus de chances de développer un cancer de la peau parce que vous avez une peau claire, vous êtes susceptible aux coups de soleil, ou vous prenez des médicaments qui suppriment votre système immunitaire.

Autres mises en garde à connaître :

Risque de cancer de la peau :

TEVETEN[®] PLUS contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par l'hydrochlorothiazide peut accroître le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus important si vous prenez TEVETEN[®] PLUS depuis plusieurs années (plus de 3) ou à dose élevée.

Pendant la prise de TEVETEN[®] PLUS :

- Assurez-vous de vérifier régulièrement votre peau pour y déceler toute nouvelle lésion. Vérifiez les zones qui sont les plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le haut du torse et le dos.
- Vous pourriez devenir plus sensible au soleil.
- Limitez votre exposition au soleil et au bronzage intérieur. Utilisez toujours un écran solaire (FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements de protection lorsque vous sortez dehors.
- Parlez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous devenez plus sensible au soleil ou à la lumière UV ou si vous développez une lésion cutanée inattendue (comme une grosseur, une bosse, une plaie ou une tache) pendant le traitement.

Troubles soudains de l'œil : L'hydrochlorothiazide contenu dans TEVETEN[®] PLUS peut causer des troubles soudains de l'œil comme:

- **Myopie :** difficulté soudaine à voir de loin ou vision trouble.
- **Glaucome :** augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut causer une perte permanente de la vue.
- **Épanchement choroïdien :** une accumulation anormale de liquide dans l'œil qui peut provoquer des changements de vision.

Si votre vision change, cessez de prendre TEVETEN[®] PLUS et obtenez immédiatement une aide médicale. Ces troubles de l'œil sont liés à la prise de TEVETEN[®] PLUS et peuvent apparaître dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement. Si vous êtes allergique à la pénicilline ou aux sulfamides, vous courez un plus grand risque de développer ces troubles oculaires. Parlez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous développez un trouble oculaire quelconque pendant la prise de TEVETEN[®] PLUS.

Surveillance : Pendant le traitement par TEVETEN[®] PLUS, votre professionnel de la santé pourrait surveiller :

- votre fonction rénale;
- votre tension artérielle
- le nombre d'électrolytes dans votre sang.

L'hydrochlorothiazide contenu dans TEVETEN® PLUS peut entraîner des résultats positifs aux tests antidopage.

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® PLUS. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent survenir, particulièrement après la première dose et quand la dose est augmentée.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

- Médicaments contenant de l'aliskirène si vous souffrez de diabète ou d'une maladie rénale.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TEVETEN® PLUS :

- médicaments augmentant le taux de potassium, comme les succédanés du sel qui contiennent du potassium, les suppléments de potassium, les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de diurétiques [médicaments qui éliminent l'eau]);
- médicaments abaissant la tension artérielle, comme les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), les médicaments contenant de l'aliskirène (par ex., Rasilez®), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou les bêtabloquants;
- alcool, barbituriques (somnifères) ou narcotiques (médicaments puissants contre la douleur). Ils peuvent entraîner une hypotension artérielle (tension basse) et des étourdissements lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout;
- amantadine (médicament antiviral);
- amphotéricine B (un antifongique);
- médicaments contre le cancer, comme le cyclophosphamide et le méthotrexate; amifostine (médicament parfois pris avec les anticancéreux);
- antidépresseurs, comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) dont le citalopram, l'escitalopram et la sertraline;
- médicaments antidiabétiques, comme l'insuline et les médicaments oraux;
- baclofène (utilisé pour traiter les spasmes musculaires causés par certaines maladies);
- résines des acides biliaires utilisées pour abaisser le taux de cholestérol;
- suppléments de calcium ou de vitamine D;
- corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur et l'enflure dans les articulations;
- diazoxide (utilisé pour augmenter le taux de glucose dans le sang);
- digoxine (un médicament pour le cœur);
- médicaments qui ralentissent ou stimulent la fonction intestinale, comme l'atropine, le métoclopramide et le dompéridone;

- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine et le topiramate;
- médicaments contre la goutte, comme l'allopurinol et le probénécide;
- héparine, un anticoagulant;
- lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- metformine, utilisée pour traiter le diabète de type 2;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure (comme ibuprofène, naproxène, célécoxib et indométacine);
- relaxants musculaires, utilisés pour soulager les spasmes musculaires, comme le tubocurare;
- antibiotiques (comme pénicilline G, érythromycine, triméthoprime);
- dérivés de l'acide salicylique;
- pentamidine (médicament antiparasitaire).

Comment prendre TEVETEN® PLUS :

- Prenez TEVETEN® PLUS exactement comme vous l'a prescrit le médecin.
- Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour.
- TEVETEN® PLUS peut être pris avec ou sans nourriture, mais doit être pris de la même façon à tous les jours.
- Si TEVETEN® PLUS provoque des maux de ventre, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

Dose habituelle :

La dose habituelle est de 1 comprimé de 600 mg/12,5 mg 1 fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TEVETEN® PLUS, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose et que plus de 6 heures vous séparent de votre prochaine dose, prenez la dose oubliée et poursuivez avec votre horaire habituel pour la dose suivante. Si votre prochaine dose est prévue dans moins de 6 heures, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose au moment prévu. Ne prenez pas une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVETEN® PLUS?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TEVETEN® PLUS. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent comprendre :

- douleur au dos, articulaire ou aux jambes, crampes, spasmes ou douleurs musculaires, faiblesse, agitation, goutte;
- étourdissements, picotements dans les doigts, maux de tête;
- constipation, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, anorexie, dérangements d'estomac, gonflement des glandes dans la bouche;
- saignement sous la peau, éruption cutanée, plaques rouges sur la peau;

- somnolence, insomnie, anxiété, nervosité;
- diminution de la libido;
- toux, rhinite (inflammation de la muqueuse du nez), fatigue.

TEVETEN® PLUS peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins de laboratoire. Votre médecin décidera du moment où effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peut se manifester lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout	✓		
Diminution ou augmentation du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise		✓	
Cancer de la peau autre que le mélanome : grosseur ou tache décolorée sur la peau qui reste pendant plusieurs semaines et qui change tranquillement. Les grosseurs cancéreuses sont rouges/roses et fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont généralement plates et squameuses.		✓	
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			✓
Troubles rénaux : changement de la fréquence à laquelle vous urinez, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Glycémie élevée : besoin fréquent d'uriner, soif et faim	✓		
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers		✓	
Rhabdomyolyse (dégradation de muscles endommagés) : douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine brun foncé		✓	
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, douleurs et symptômes similaires à ceux de la grippe		✓	
RARE			
Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignements, fatigue et faiblesse, petits points rouges ou violacés sous la peau		✓	
Œdème pulmonaire : accumulation de liquide dans les poumons, symptômes tels qu'essoufflement à l'effort, difficulté à respirer, toux		✓	
TRÈS RARE			
Nécrolyse épidermique toxique (grave réaction cutanée) : éruption cutanée avec démangeaisons, rougeurs, formation de cloques et/ou desquamation grave de la peau, particulièrement à la bouche et aux yeux			✓
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : essoufflement			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sévère, fièvre, faiblesse ou confusion			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles des yeux : - Myopie : difficulté soudaine à voir de loin ou vision trouble - Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire - Épanchement choroïdien : angles morts, douleur oculaire, vision trouble			✓
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, souffle court		✓	
Pancréatite (Inflammation du pancréas) : douleur abdominale qui perdure et s'aggrave quand vous vous étendez, nausées, vomissements		✓	
Lupus (une maladie auto-immune qui survient lorsque votre système immunitaire attaque vos propres organes et tissus) : fièvre, malaise, douleur articulaire ou musculaire, fatigue. Ces conditions peuvent être activées ou aggravées.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez vos comprimés dans leur emballage d'origine entre 15 °C et 25 °C et protégez-les de l'humidité.

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

Pour en savoir davantage au sujet de TEVETEN® PLUS :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.mylan.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC

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

Dernière révision 2022, SE, 26.

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