

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVETEN[®] PLUS

Comprimés de mésylate d'éprosartan / hydrochlorothiazide

(600 mg d'éprosartan/ 12,5 mg d'hydrochlorothiazide)

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

Laboratoires Abbott, Limitée
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date de préparation :
le 1^{er} janvier 2011

Date de révision :
le 30 août 2011

N^o de contrôle : 143394

La présente monographie de produit peut ne pas correspondre à la version disponible sur le site Web de Santé Canada. Pour obtenir la version la plus à jour, veuillez visiter le site abbott.com.

[®] Marque déposée de Abbott Products Operations AG. Usager autorisé : Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent, Quebec, H4S 1Z1

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TEVETEN[®] PLUS

Comprimés de mésylate d'éprosartan / hydrochlorothiazide
(600 mg d'éprosartan/ 12,5 mg d'hydrochlorothiazide)

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

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

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVETEN[®] PLUS (mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide) associe l'action d'un antagoniste des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine II, 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 système rénine-angiotensine et un élément important de la physiopathologie de l'hypertension. Elle stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'éprosartan bloque les effets de sécrétion 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'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), aussi appelé kininase II, c'est-à-dire l'enzyme qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine, et, d'autre part, il ne se lie pas à d'autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques dont l'importance est connue en matière de régulation cardio-vasculaire ni ne les bloque.

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.

Pharmacocinétique

Éprosartan

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 liaison de l'éprosartan aux protéines plasmatiques est élevée (environ 98 %) et constante sur toute la gamme des concentrations obtenues aux doses thérapeutiques. Après l'administration intraveineuse, le volume de distribution est d'environ 13 litres et la clairance plasmatique est d'environ 8 L/h .

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. 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.

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

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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 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.

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

Gériatrie : 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 la C_{max} et de l'ASC de l'éprosartan ont toutes deux augmenté, en moyenne elles ont presque doublé, par comparaison avec celles d'hommes jeunes et en bonne santé (de 20 à 39 ans) qui ont reçu la même dose. L'âge n'influe aucunement sur le degré de liaison aux protéines plasmatiques.

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

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

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 hémato-encéphalique, et passe dans le lait maternel.

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.

Pharmacodynamique

Éprosartan

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

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

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, 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 système rénine-angiotensine, comme les inhibiteurs de l'ECA et les bloqueurs des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, 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[®] 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[®] 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[®] PLUS n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVETEN[®] 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 est approprié.

TEVETEN[®] PLUS n'est pas indiqué comme traitement initial (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

TEVETEN[®] PLUS (mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un des composants du produit. Il est également contre-indiqué pendant la grossesse, ainsi que chez les femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE). En raison de la composante hydrochlorothiazide, ce produit est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie ou une grave insuffisance rénale, et chez les patients hypersensibles aux diurétiques thiazidiques et autres médicaments dérivés des sulfamides.

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

L'administration de bloqueurs du récepteur (AT₁) de l'angiotensine (BRA) pendant la grossesse peut causer des dommages au fœtus, voire son décès. L'administration de TEVETEN[®] PLUS doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation d'un état de grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE, Femmes enceintes).

Femmes enceintes

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peuvent causer la morbidité ainsi que la mort foetale et néonatale lorsqu'on les administre à des femmes enceintes. Dès qu'une grossesse est décelée, l'administration de

TEVETEN[®] PLUS (mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide) devrait cesser dans les plus brefs délais (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

L'utilisation des BRA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue comme étant inductrice d'une foetotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, ossification crânienne retardée) et d'une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Les nourrissons ayant un antécédent d'exposition *in utero* à un BRA 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 foetal et néonatal, la thrombocytopénie 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 foetales (mortalité foetale 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 s'élevant jusqu'à 1000 mg d'éprosartan/kg/jour (la dose de 1000 mg d'éprosartan/kg/jour à des rates non gravides a produit une exposition générale à l'éprosartan non lié s'élevant à quelque 0,6 fois l'exposition obtenue chez des humains ayant reçu 400 mg deux fois par jour).

Femmes qui allaitent

On ignore si l'éprosartan passe 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 éprosartan et hydrochlorothiazide est jugée nécessaire, il faut arrêter en premier lieu l'allaitement. Les femmes qui allaitent ne devraient pas être l'objet d'un traitement par TEVETEN® PLUS (voir CONTRE-INDICATIONS).

Hypotension

À l'occasion, une hypotension symptomatique est survenue après l'administration d'éprosartan, parfois après la première dose. Elle risque davantage de survenir chez les patients qui ont subi une déplétion du volume de liquides par suite d'un traitement diurétique, d'une restriction

alimentaire à l'égard du sel, d'une dialyse, d'une diarrhée ou de vomissements. Chez ces patients, en raison d'une baisse éventuelle de la tension artérielle, le traitement devrait d'abord faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Des considérations semblables s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébro-vasculaire, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident cérébro-vasculaire.

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. Il faut interrompre l'administration du diurétique si l'azotémie et l'oligurie s'intensifient pendant le traitement d'une néphropathie évolutive grave.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir en présence, ou non, d'antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

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

PRÉCAUTIONS

Patients atteints d'insuffisance rénale

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, on a observé des modifications de la fonction rénale chez les personnes sensibles. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut être tributaire de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, 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 d'éprosartan devrait comporter une évaluation appropriée de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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 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 hydro-électrolytique peuvent entraîner un coma hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Métabolisme

On doit effectuer des tests périodiques des électrolytes sériques aux intervalles appropriés afin de détecter la possibilité de perturbations.

On doit observer attentivement les patients qui prennent des diurétiques thiazidiques pour des signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique (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 hydro-électrolytique, 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 coeur 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'oedème. 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.

Sténose valvulaire

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.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de ce traitement n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, il n'est pas recommandé en pédiatrie.

Gériatrie

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.

Diabète

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

Interactions médicamenteuses

Diurétiques : 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. On peut réduire la possibilité d'hypotension symptomatique au minimum en cessant d'administrer des diurétiques avant le début du traitement par éprosartan (voir MISES EN GARDE – Hypotension, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été décelée avec l'éprosartan et les diurétiques thiazidiques.

Agents qui influent sur le potassium sérique : Puisque l'éprosartan réduit la production d'aldostérone, il ne faudrait administrer les diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, le triamtérene, 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.

L'effet concomitant d'un diurétique thiazidique peut atténuer les effets de l'éprosartan sur le potassium sérique. L'emploi concomitant de laxatifs peut accroître le risque d'hypokaliémie.

Sels de lithium : En général, on ne doit pas administrer du lithium avec un diurétique. Comme c'est le cas avec tout médicament qui favorise l'élimination du sodium, la clairance du lithium peut être réduite. Par conséquent, il faudrait surveiller attentivement les taux de lithium sérique si on doit administrer des sels de lithium.

Digoxine et antiarythmiques : En abaissant les taux sériques de potassium, l'hydrochlorothiazide peut accroître les effets ainsi que les effets secondaires de la digoxine et des antiarythmiques. L'hypokaliémie consécutive au traitement par un diurétique thiazidique peut accroître le risque d'arythmies ventriculaires causées par la quinidine.

Alcool, barbituriques ou narcotiques : Le traitement par diurétique thiazidique peut donner lieu à une potentialisation de l'hypotension orthostatique.

Antidiabétiques (agents oraux et insuline) : Les besoins en insuline des patients diabétiques sous traitement diurétique peuvent être augmentés, diminués ou inchangés.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : Chez certains patients, l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut diminuer les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertensifs des diurétiques de l'anse, d'épargne potassique et thiazidiques. Par conséquent, lors de l'administration concomitante de TEVETEN[®] PLUS et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, il y a lieu de surveiller étroitement le patient pour déterminer si le diurétique entraîne l'effet antihypertensif voulu.

Cholestyramine et colestipol : La présence de résines échangeuses d'anions peut affecter l'absorption de l'hydrochlorothiazide. Des doses uniques de cholestyramine ou de colestipol se lient à l'hydrochlorothiazide et diminuent son absorption dans l'appareil gastro-intestinal de près de 85 % et de 43 %, respectivement.

Amines pressives (p. ex., norépinéphrine) : En présence de diurétiques, une diminution de la réponse aux amines pressives est possible, mais l'effet n'est pas considéré assez grave pour empêcher leur utilisation.

Myorelaxants, non dépolarisants (p. ex., les agents du type tubocurarine) : Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les effets non dépolarisants des myorelaxants (du type tubocurarine).

Corticostéroïdes, ACTH : Il peut se produire une intensification de la déplétion électrolytique lorsqu'on administre ces agents en concomitance avec un diurétique.

Warfarine : 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.

Ranitidine : L'administration concomitante de ranitidine n'influe aucunement sur la pharmacocinétique de l'éprosartan.

Antifongiques : L'administration concomitante de kétoconazole ou de fluconazole (puissants inhibiteurs des CYP 3A4 et 2C9 respectivement) n'influe aucunement sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'éprosartan.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'association mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide contenue dans TEVETEN® PLUS (mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide) 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 au moins 6 mois et 449, pendant 1 année ou plus longtemps, à raison de diverses doses d'éprosartan et d'au moins 12,5 mg d'hydrochlorothiazide par jour.

Lors d'essais cliniques contrôlés, 268 patients ont reçu le traitement associatif par éprosartan 600 mg et hydrochlorothiazide 12,5 mg, et environ 3 % d'entre eux ont dû interrompre le traitement en raison d'événements 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 en double insu, les effets indésirables qui suivent se sont produits, à raison d'une incidence de 1 % ou plus, 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 1 : Fréquence des manifestations indésirables qui se sont produits à raison de ≥ 1 % durant la période de traitement en 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) (%)
Organisme dans son ensemble				
Asthénie	1,1	1,1	0,9	0,8
Fatigue	1,9	1,8	0,9	0,8
Systèmes nerveux central et périphérique				
Étourdissements	4,1	1,8	1,7	1,6
Céphalées	3,4	3,6	3,4	9,0
Neuralgie	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
Appareil gastro-intestinal				
Douleurs abdominales	1,5	0,4	0,9	0,8
Foie et voies biliaires				
Élévation de la SGPT	1,1	0,0	0,9	0,0
Effets d'ordre métabolique et nutritionnel				
Hyperglycémie	1,5	0,7	2,6	0,8
Appareil musculo-squelettique				
Arthrose	1,9	0,4	0,0	0,8
Dorsalgie	2,6	2,5	1,7	3,3
Effets d'ordre psychiatrique				
Insomnie	1,9	0,7	1,7	0,0
Dépression	1,1	0,4	0,0	0,0
Appareil respiratoire				
Bronchite	1,5	0,7	1,7	0,0

Tableau 1 : Fréquence des manifestations indésirables qui se sont produits à raison de ≥ 1 % durant la période de traitement en 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) (%)
Appareil urinaire				
Albuminurie				
Cystite	1,9	0,7	1,7	1,6
Hématurie	1,1	0,0	0,9	0,8
Pyurie	1,1	0,7	1,7	0,8
Infection des voies urinaires	1,5	1,1	1,7	0,8
	1,1	0,4	1,7	0,8
Leucocytes et système réticulo-endothélial				
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 %).

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

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

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 antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Pour connaître les effets indésirables pertinents aux composants individuels de TEVETEN[®] PLUS, veuillez consulter la monographie du mésylate d'éprosartan et celle de l'hydrochlorothiazide.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne possède pas de renseignements spécifiques sur le traitement du surdosage par TEVETEN[®] PLUS (mésylate d'éprosartan et hydrochlorothiazide). Le traitement vise le soulagement des symptômes et le maintien des fonctions vitales.

Éprosartan

On dispose de données limitées au sujet du surdosage avec l'éprosartan. Les manifestations les plus probables du surdosage seraient l'hypotension et/ou la tachycardie. En cas d'hypotension symptomatique, il faut instituer un traitement d'appoint. L'éprosartan n'est pas éliminé de l'organisme par l'hémodialyse.

Hydrochlorothiazide

Les signes et symptômes observés le plus souvent et qui peuvent se présenter sous la forme de nausées et de somnolence sont ceux qui sont causés par la perte d'électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatriémie) 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie doit être individualisée. L'association médicamenteuse à concentration fixe n'est pas destinée au traitement de première intention. La dose de TEVETEN[®] 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 de la façon décrite ci-après, on pourra substituer un comprimé de

TEVETEN[®] PLUS, si les doses ayant permis de stabiliser l'état du patient sont les mêmes que celles de l'association à concentration fixe (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

TEVETEN[®] PLUS peut-être pris avec ou sans aliment, mais il devrait être pris systématiquement de la même façon et au même moment à chaque jour.

Monothérapie par l'éprosartan

La dose initiale recommandée de l'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. Chez les patients où la maîtrise de la tension artérielle n'est pas satisfaisante, on peut accroître la dose à 800 mg une fois par jour. Chez certains patients traités à raison d'une prise monoquotidienne, l'effet antihypertenseur peut s'estomper vers la fin de l'intervalle posologique. Si une maîtrise satisfaisante ne peut être maintenue pendant 24 heures, on devrait envisager l'administration biquotidienne de la même dose quotidienne totale. Si l'éprosartan seul ne donne pas lieu à une maîtrise suffisante de la tension artérielle, on peut lui adjoindre un diurétique thiazidique.

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, de l'éprosartan utilisé en monothérapie. Le schéma habituel de traitement avec TEVETEN[®] PLUS peut être suivi aussi longtemps que la créatinine du patient est > 30 mL/min. En raison de la composante hydrochlorothiazide, TEVETEN[®] PLUS n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir PRÉCAUTIONS - 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[®] PLUS (voir PRÉCAUTIONS - Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Traitement diurétique concomitant

La prudence s'impose lorsqu'on introduit un traitement au moyen de l'éprosartan à 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 deux à trois jours avant l'administration de TEVETEN[®] afin de réduire la probabilité d'hypotension (voir MISES EN GARDE - Hypotension, et PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Si cela est impossible en raison de l'état du patient, TEVETEN[®] devrait être administré avec prudence et il faudrait surveiller étroitement la tension artérielle. Par la suite, la posologie devrait être adaptée selon la réponse individuelle du patient.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

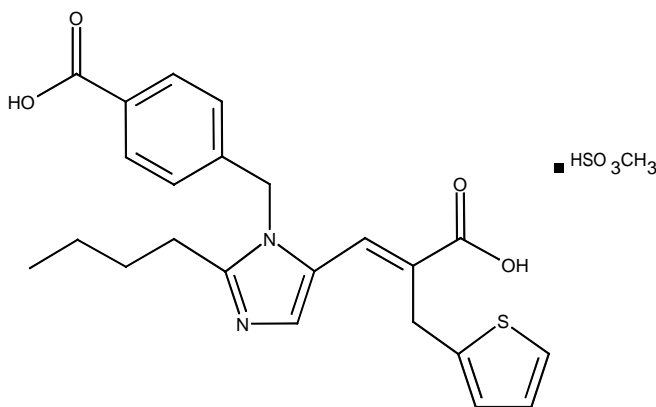
Substances médicamenteuses

Nom commun : mésylate d'éprosartan

Noms chimiques: 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 : $C_{23}H_{24}N_2O_4S \cdot CH_4O_3S$

Formule développée:



Masse moléculaire : 520,65

Description : poudre cristalline, fluide, blanche à blanchâtre

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

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

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

*0,1 M HCl

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

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

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

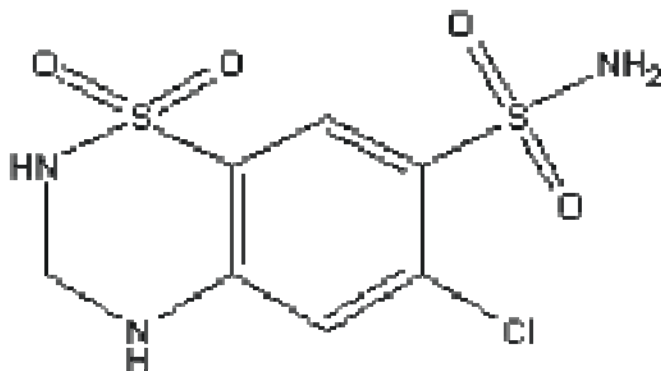
Nom commun : **Hydrochlorothiazide**

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

Formule moléculaire : C₇H₈ClN₃O₄S₂

Masse moléculaire : 297,74

Formule développée



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.

Composition

TEVETEN[®] 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.

TEVETEN[®] PLUS renferme également les ingrédients non médicinaux inertes suivants : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon pré-gélatiné, crospovidone, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, macrogol 3350, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer noir et oxyde de fer jaune.

Stabilité et recommandations de conservation

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

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

TEVETEN[®] PLUS (600 mg d'éprosartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) est présenté en comprimés pelliculés, de couleur caramel et en forme de capsule, avec l'inscription 5147 gravée sur un côté et aucune inscription sur l'autre.

TEVETEN[®] PLUS est offert en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

TEVETEN[®] PLUS (600 mg d'éprosartan sous forme de mésylate d'éprosartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) en comprimés

Mises en garde et précautions importantes

TEVETEN[®] PLUS ne devrait pas se prendre durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte durant votre traitement avec TEVETEN[®] PLUS, veuillez immédiatement discuter avec votre médecin de l'arrêt de ce médicament.

Veillez lire ce feuillet d'information avant de commencer à prendre votre médicament.

Conservez ce feuillet d'information jusqu'à ce que vous ayez fini de prendre tous vos comprimés.

Vous souhaiterez peut-être le relire.

Si vous aidez une autre personne à prendre TEVETEN[®] PLUS, lisez ce feuillet d'information avant de lui donner le premier comprimé.

N'oubliez pas que ce médicament est destiné à la personne désignée par le médecin. **Ne le donnez jamais** à quelqu'un d'autre.

Vous devez suivre les conseils du médecin et prendre les comprimés conformément aux instructions. Si vous ne comprenez pas quelque chose, veuillez vous informer auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Gardez toujours les médicaments hors de la portée des enfants. Retournez tout médicament superflu ou inutilisé au pharmacien.

Qu'est-ce que TEVETEN[®] PLUS?

TEVETEN[®] PLUS est utilisé pour traiter la haute pression sanguine. Il contient deux ingrédients actifs, du mésylate d'éprosartan et de l'hydrochlorothiazide. TEVETEN[®] PLUS renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon prégélatiné, crospovidone, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique,

macrogol 3350, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer noir et oxyde de fer jaune. Si vous suivez un régime particulier ou si vous êtes allergique à une substance quelconque (y compris les médicaments thiazidiques ou à base de sulfamide), demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'un de ces ingrédients peut poser un problème dans votre cas. Il est également important de mentionner à votre médecin et à votre pharmacien les autres médicaments que vous prenez, ainsi que les produits à base d'herbes médicinales et les médicaments en vente libre.

TEVETEN[®] PLUS est une association d'un antagoniste de l'angiotensine II (le mésylate d'éprosartan) et d'un diurétique (l'hydrochlorothiazide).

L'angiotensine II est une hormone naturelle produite par le corps qui agit en resserrant les vaisseaux sanguins, augmentant ainsi la pression sanguine lorsqu'elle devient trop basse. L'éprosartan, contenu dans TEVETEN[®] PLUS, agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II et donne lieu ainsi à une baisse de la pression sanguine. L'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique, agit en permettant aux reins d'éliminer plus d'eau et de sel. Ensemble, l'éprosartan et l'hydrochlorothiazide abaissent la haute pression sanguine.

Qu'est-ce que l'hypertension?

L'hypertension est le terme médical qui désigne la haute pression sanguine. Cette dernière accroît le travail du cœur et des artères. Si cet état dure longtemps, des lésions des vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins peuvent survenir et provoquer éventuellement un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. La haute pression sanguine accroît aussi le risque de crise cardiaque. La réduction de votre pression sanguine atténue votre risque de développer ces maladies.

Quelles sont les causes de l'hypertension?

Dans la plupart des cas, on ignore quelle est la cause première de l'hypertension, bien que plusieurs facteurs accroissent le risque d'apparition de la maladie. Les facteurs de risque les plus fréquents comprennent les antécédents familiaux, l'âge, la race, le poids, la consommation d'alcool et l'usage du tabac. L'hypertension est une maladie de longue durée qui, à ses premiers stades, ne provoque souvent aucun symptôme.

Avant de prendre TEVETEN[®] PLUS, vous devez informer votre médecin des éventualités suivantes :

- ✓ Si vous prenez d'autres médicaments, y compris les produits à base de plantes médicinales et les médicaments en vente libre. Cela comprend les autres médicaments pour le traitement de la haute pression sanguine, les médicaments antiarthritiques, les médicaments antidiabétiques, etc.
- ✓ Si vous êtes enceinte, soupçonnez de l'être ou envisagez de le devenir. La prise de TEVETEN[®] PLUS durant la grossesse peut causer un tort au fœtus, voire son décès. Ce médicament ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte ou projetez de le devenir durant votre traitement avec TEVETEN[®] PLUS, veuillez immédiatement discuter avec votre médecin de l'arrêt de ce médicament.
- ✓ Si vous allaitez. On sait que les ingrédients médicinaux de TEVETEN[®] PLUS (éprosartan et hydrochlorothiazide) passent dans le lait maternel. Vous ne devriez donc pas prendre ces comprimés si vous allaitez.
- ✓ Si vous éprouvez de quelconques problèmes au cœur, au foie ou aux reins, mentionnez-les à votre médecin avant de commencer à prendre les comprimés.
- ✓ Si vous prenez des suppléments potassiques ou des succédanés du sel à base de potassium, consultez votre médecin.
- ✓ Si vous êtes diabétique, il se peut que vous deviez surveiller plus étroitement votre glycémie (taux de sucre dans le sang) au début de votre traitement par TEVETEN[®] PLUS.
- ✓ Si vous prenez du lithium, vous devez surveiller plus étroitement votre taux de lithium.
- ✓ Si vous avez déjà présenté de quelconques symptômes inhabituels ou défavorables ou si vous avez déjà eu une réaction allergique à TEVETEN[®] PLUS, à l'éprosartan ou à l'hydrochlorothiazide.

Vous ne devriez PAS prendre TEVETEN[®] PLUS si :

- ✓ Vous êtes allergique à l'un des composants de TEVETEN[®] PLUS (voir **Qu'est-ce que TEVETEN[®] PLUS?**). Il est possible que vous ayez des symptômes allergiques si vous avez fait dans le passé une réaction aux thiazidiques ou aux sulfamides.
- ✓ Vous êtes enceinte. Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, des médicaments comme TEVETEN[®] PLUS peuvent causer des lésions au fœtus, voire sa mort. Par conséquent, il est

- ✓ Vous allaitez.
- ✓ Vous souffrez de problèmes aux reins.

Comment prendre TEVETEN[®] PLUS?

Posologie habituelle

Suivez les instructions du médecin sur la façon et le moment de prendre votre médicament. La dose habituelle est de un comprimé de 600 mg/12,5 mg une fois par jour

Veillez lire l'étiquette attentivement. Si vous souhaitez poser des questions au sujet de votre médicament et sur la façon de le prendre, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

TEVETEN[®] PLUS peut se prendre avec ou sans aliment, mais on devrait le prendre toujours de la même façon en ce qui concerne la nourriture, et au même moment, chaque jour.

Continuez de prendre votre médicament tant que le médecin vous le dira. En général, le traitement de la haute pression sanguine est un traitement à vie. Bien avant que votre provision d'un médicament prescrit ne soit épuisée, il est important de faire les démarches nécessaires auprès de votre médecin pour en faire renouveler l'ordonnance. Évitez de manquer de vos médicaments. Continuez de suivre les instructions du médecin.

Que faire si vous oubliez de prendre une dose?

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Prenez votre prochaine dose au moment prévu. Ne prenez pas deux doses à intervalle de moins de 6 heures entre les deux.

Que dois-je faire si j'ai pris trop de comprimés?

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose recommandée, dites-le immédiatement à un médecin et montrez-lui l'emballage de comprimés.

Renseignements sur les effets secondaires possibles :

Comme tous les médicaments, TEVETEN[®] PLUS peut causer des réactions non voulues, dites effets secondaires. Bien que la plupart des patients n'ont aucun effet secondaire lorsqu'ils prennent TEVETEN[®] PLUS, certains patients peuvent éprouver les suivants : maux de tête, étourdissements, sensations de tête légère, éruptions cutanées, toux, douleurs articulaires ou musculaires, fatigue, faiblesse, lassitude, hypotension artérielle ou évanouissement. Si vous manifestez un inconfort inhabituel, dites-le au médecin dans les plus brefs délais.

Des effets secondaires tels qu'une myalgie (douleur musculaire), une myasthénie (faiblesse musculaire), une myosite (inflammation du tissu musculaire) et une rhabdomyolyse (atrophie musculaire), menant dans de rares cas à une insuffisance rénale, ont été signalés suite à l'utilisation des antagonistes du récepteur de l'angiotensine, la classe de médicaments à laquelle TEVETEN[®] PLUS appartient. Vous devriez communiquer avec votre médecin dans les plus brefs délais si vous éprouvez une douleur musculaire inexplicée, une sensibilité ou une faiblesse musculaire, ou si vous notez que vos urines sont foncées ou brunes.

De très rares cas de réactions allergiques ont été signalés en rapport avec l'éprosartan. Si vous développez de la difficulté à respirer ou à avaler, ou encore, si vous éprouvez de l'enflure au niveau du visage, des lèvres et(ou) de la langue, cessez de prendre TEVETEN[®] PLUS et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Comment conserver TEVETEN[®] PLUS?

La date de péremption du médicament est imprimée sur l'étiquette. Conservez vos comprimés dans leur emballage d'origine, à une température de 15 à 25 °C et à l'abri de l'humidité.

[®] Marque déposée de Abbott Products Operations AG. Usager autorisé : Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent, Quebec, H4S 1Z1

Dernière révision : 30 août 2011

TOXICOLOGIE

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 intraveineuse, qui ont duré jusqu'à 3 mois chez la souris, 6 mois chez le rat et 1 an chez le chien (Tableaux 1 et 2).

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

Tableau 1 : Toxicité aiguë de l'éprosartan seul

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

Tableau 2 : Toxicité chronique 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 ($\leq 15\%$) 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.

Tableau 2 : Toxicité chronique de l'éprosartan seul

Espèce	Voie	Durée	Dose (mg/kg/jour)	Constatations principales
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 Tableaux 3 et 4.

Tableau 3 : Toxicité aiguë de l'éprosartan et de l'hydrochlorothiazide

Espèces	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. - 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. Poids corporel : - Aucun effet lié aux médicaments Mortalité : - Aucun décès.

¹ (Éprosartan/hydrochlorothiazide)

Tableau 4 : Toxicité subchronique de l'éprosartan et de l'hydrochlorothiazide

Espèce	Voie	Durée	Posologie (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 coeur (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 myo-épithélioïdes 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'HCTZ 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, hyperplasie des cellules myo-épithélioïdes de l'artériole afférente et régénération des tubules rénaux.</p>
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 sanguinolantes 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 microscopique observées chez 3 des 7 animaux survivant 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 néphrotoxicité qui a dégénéré en insuffisance rénale, caractérisée par de l'urémie et une dégénérescence et régénération microscopique des tubules rénaux.</p>
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/Ophtalmologie/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>

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 5).

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 foetal.

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 foetal, 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 foetale à des doses > 10 mg/kg/jour, ce qui confirme la sensibilité particulière des lapines gravides et de leurs foetus 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 5).

Tableau 5 : 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 foetale, à 100 mg/kg quand administré 6-18 pc. Toxicité maternelle (mortalité, baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire, avortements) et mortalité foetale 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 foetale 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 foetal 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 6.

Tableau 6 : 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.) jours 6-17 (gest.) jours 18-28 (gest.) jours 6-28 (gest.)	¹ 0/0 30/10 10/3 10/3 3/1 1/0,3 0/3	Toxicité maternelle (mortalité, baisse de la consommation alimentaire et de la prise de poids corporel), mais aucun effet toxique par rapport au développement foetal 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 toxicité par rapport au développement foetal (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 foetal, 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 foetal (mortalité foetale 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 foetal, ni n'a intensifié les effets toxiques de l'éprosartan.

¹ Éprosartan/HCTZ

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 7).

Tableau 7 : 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; polyploidie 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 8).

Tableau 8 : 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 µg/mL (sans S9) 1529-2635 µg/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.

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 9).

Tableau 9 : 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-Dawley)	Orale	2 ans	30, 100, 600	Aucun effet cancérogène. Augmentation des lésions pulmonaires non néoplasiques chez les mâles à des doses égales ou supérieures à 30 mg (dans les cas d'œdème et d'hémorragie) et à 600 mg (nécrose).

Des études alimentaires d'une durée de deux ans ont été menées sous les auspices du programme américain de toxicologie, le National Toxicology Program (NTP), et d'après ces études, l'hydrochlorothiazide n'a fait preuve d'aucun pouvoir cancérogène chez les souris femelles étudiées (à raison de doses allant jusqu'à près de 600 mg/kg/jour), ni chez les rats et les rates étudiés (à raison de doses allant jusqu'à près de 100 mg/kg/jour). Le NTP a, toutefois, fait état de signes équivoques d'hépatocancérogénicité chez la souris mâle.

RÉFÉRENCES

1. Blum R.A., Kazierad D.J., Tenero D.M. A review of eprosartan pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interaction studies. *Pharmacotherapy*, 1999; 19: 79S-85S
2. Bottorff M.B., Tenero D.M. Pharmacokinetics of eprosartan in healthy subjects, patients with hypertension, and special populations. *Pharmacotherapy*, 1999; 19: 73S-78S
3. Chapelsky M.C., Martin D.E., Tenero D.M., Ilson B.E., Boike S.C., Etheredge R., Jorkasky D.K. A dose proportionality study of eprosartan in healthy male volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1998; 38: 34-39.
4. Edwards R.M., Aiyar N., Ohlstein E.H., Weidley E.F., Griffin E., Ezekiel M., Keenan R.M., Ruffolo R.R., Weinstock J. Pharmacological characterization of the nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, SK&F 108566. *J. Pharmacol Exp Ther* 1992 Jan; 260(1): 175-81.
5. Edwards R.M. and Ruffolo R.R. Jr.: Angiotensin II Receptor Subclassification. In: *Angiotensin II Receptors*, ed. R. R. Ruffolo Jr., CRC Press, Ann Arbor, MI 1994 PP. 11-31.
6. Gradman A. H., Gray J., Maggiamo F., Punzi H., White W. B., Assessment of once-daily eprosartan, an angiotensin II antagonist, in patients with systemic hypertension. *Clinical Therapeutics*, 1999; 21(3): 442-453.
7. Griendling K.K., Murphy T.J., Alexander R.W. Molecular Biology of the Renin-Angiotensin System. *Circulation* 1993, 87: 11816 - 828.
8. Hall, J.E. Control of Sodium Excretion by Angiotensin II: Intrarenal Mechanism and Blood Pressure Regulation. *AMJ Physiol.* 250:R960-R972, 1986.
9. Hedner T., Himmelmann A. The efficacy and tolerance of one and two daily doses of eprosartan in essential hypertension.. *Journal of Hypertension*, 1999; 17: 129-136.
10. Price D. A., De'Oliveira J. M., Fisher N. D. L., Hollenberg N. K. Renal hemodynamic response to an angiotensin II antagonist, eprosartan, in healthy men. *Hypertension*, 1997; 30: 240-246.
11. Tenero D., Martin D., Ilson B., Jushchyshyn J., Boike S., Lundberg D., Zariffa N., Boyle D., Jorkasky D. Pharmacokinetics of intravenously and orally administered eprosartan in healthy males: Absolute bioavailability and effect of food. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 1998; 19: 351-356.
12. Tenero D., Martin D., Miller A., Ilson B., Boike S., Zariffa N., Jorkasky D. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of eprosartan. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 267-270.
13. White W. B., McCabe E. J., Mansoor G. A. Comparison of office and ambulatory blood pressure measurements to assess the angiotensin II receptor antagonist eprosartan. *Blood Pressure Monitoring*, 1996; 1: 45-50.

La présente monographie de produit peut ne pas correspondre à la version disponible sur le site Web de Santé Canada. Pour obtenir la version la plus à jour, veuillez visiter le site abbott.com.