

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrTEVETEN®

Comprimés de mésylate d'éprosartan
(renfermant 400 mg ou 600 mg d'éprosartan)

Antagoniste du récepteur (AT₁) de l'angiotensine II

Laboratoires Abbott, Limitée
8401, route Transcanadienne
Saint Laurent (QC) Canada H4S 1Z1

Date de préparation :
Le 1 janvier 2011

N° de contrôle de la présentation : 143270

® Marque déposée de Abbott Products Operations AG. Usager autorisé : les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	35

Pr **TEVETEN**[®]

Comprimés de mésylate d'éprosartan

(renfermant 400 mg ou 600 mg d'éprosartan)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés / 400 mg et 600 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

L'innocuité et l'efficacité du traitement par TEVETEN en concomitance avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine n'ont pas été établies.

Gériatrie :

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

Pédiatrie :

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

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à TEVETEN (mésylate d'éprosartan) ou à l'un des composants du produit ou du contenant (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

TEVETEN est contre-indiqué pendant la grossesse, ainsi que chez les femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

TEVETEN est également contre-indiqué chez les patients présentant une maladie rénovasculaire bilatérale avec anomalies hémodynamiques importantes ou une sténose sévère sur rein fonctionnel unique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**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 doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation d'un état de grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières.)

Cardio-vasculaire

Il est à craindre, sur le plan théorique, que les patients porteurs d'un rétrécissement aortique puissent être particulièrement exposés à une diminution de l'irrigation coronarienne lorsqu'ils sont traités par des vasodilatateurs puisqu'ils ne parviennent pas à une diminution aussi importante de la postcharge.

Hypotension :

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

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 de TEVETEN (mésylate d'éprosartan), il faudrait envisager une dose initiale moins élevée chez les

patients atteints d'insuffisance hépatique ou qui ont des antécédents d'insuffisance hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Rénal

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

L'utilisation d'éprosartan devrait comporter une évaluation appropriée de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Généralité

Les patients qui présentent une galactosémie, un trouble héréditaire rare, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Populations particulières

Femmes enceintes :

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

L'utilisation 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 aux 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.

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

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

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

Femmes qui allaitent :

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

Pédiatrie

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

Gériatrie

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

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

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

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables qui y sont enregistrés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables à un médicament tirés d'essais cliniques servent à identifier les effets indésirables d'origine médicamenteuse et leur fréquence approximative.

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

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

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

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

	Nombre de patients qui ont subi des effets indésirables			
	Éprosartan (n = 1202)		Placebo (n = 352)	
	n	%	n	%
Systèmes nerveux central et périphérique				
Céphalée	121	10,1	38	10,8
Étourdissements	35	2,9	13	3,7
Appareil musculo-squelettique				
Myalgie	48	4,0	14	4,0
Arthralgie	22	1,8	4	1,1
Dorsalgie	16	1,3	4	1,1
Appareil respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	95	7,9	19	5,4
Rhinite	48	4,0	10	2,8
Pharyngite	44	3,7	9	2,6
Toux	42	3,5	9	2,6
Sinusite	38	3,2	12	3,4
Dyspnée	15	1,2	2	0,6
Bronchite	13	1,1	8	2,3
Appareil digestif				
Diarrhée	30	2,5	9	2,6
Douleur abdominale	18	1,5	3	0,9
Dyspepsie	16	1,3	6	1,7
Organisme dans son ensemble, généraux				
Infection virale	29	2,4	5	1,4
Blessure	29	2,4	4	1,1
Algie thoracique	25	2,1	7	2,0
Fatigue	18	1,5	4	1,1
Douleur	14	1,2	4	1,1
Œdème déclive	13	1,1	8	2,3
Système urinaire				
Infection des voies urinaires	16	1,3	1	0,3
Fonctions métaboliques et nutritionnelles				
Hypertriglycémie	15	1,2	0	0,0
Fréquence et rythme cardiaques				
Palpitations	14	1,2	3	0,9
Psychiatrie				
Dépression	12	1,0	0	0,0
TOTAL**	654	54,4	186	52,8

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

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

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

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

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

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

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

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

Hématologiques : anémie, purpura;

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

Musculo-squelettiques : arthrite, aggravation de l'arthrite, arthrose, crampes des jambes, douleur squelettique, tendinite;

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

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

Respiratoires : asthme, épistaxis;

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

Sens particuliers : conjonctivite, vue anormale, xérophtalmie, acouphène;

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

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

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

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

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

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

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

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

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

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

Réactions indésirables du médicament déterminées dans le contexte de la surveillance postcommercialisation

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

- Céphalées, étourdissements et asthénie ont rarement été rapportés.
- On a très rarement fait état d'hypotension, l'hypotension orthostatique y compris.
- Des réactions d'ordre cutané (rash, prurit, urticaire) ont été signalées très rarement.
- L'œdème de Quincke, ou angio-œdème (soit l'enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue), a été très rarement signalé.

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Tableau 2. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire clinique
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 TEVETEN (mésylate d'éprosartan).	Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été décelée avec 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 TEVETEN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaires : Hypotension, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Agents haussant la kaliémie	T	L'éprosartan réduit la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments potassiques ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et en procédant à de fréquentes évaluations du taux de potassium sérique. Les succédanés du sel contenant du potassium devraient être également utilisés avec précaution.
Sels de lithium	T	Comme les autres médicaments qui provoquent l'élimination du sodium, la clairance du lithium peut être réduite.	Il faudrait surveiller attentivement les taux de lithium sérique si on doit administrer des sels de lithium.
Digoxine	EC	Aucun effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique de digoxine par voie orale.	L'administration concomitante d'éprosartan et de digoxine n'influe aucunement sur la pharmacocinétique d'une dose unique de digoxine par voie orale.
Warfarine	EC	Aucun effet sur les ratios des temps de prothrombine à l'état d'équilibre (RIN) chez des volontaires en bonne santé.	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	EC	Aucun effet sur la pharmacocinétique de l'éprosartan.	L'administration concomitante de ranitidine n'influe aucunement sur la pharmacocinétique de l'éprosartan.
Antifongiques (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.
Glyburide	EC	Aucun effet sur les concentrations moyennes de glucose plasmatique en l'espace de 24 heures chez les diabétiques.	L'administration concomitante d'éprosartan et de glyburide aux diabétiques n'influe aucunement sur les concentrations moyennes de glucose plasmatique en l'espace de 24 heures.

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

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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

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

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

Dose recommandée et adaptation posologique

Monothérapie

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

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

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 TEVETEN seul ne donne pas lieu à une maîtrise suffisante de la tension artérielle, on peut lui adjoindre un diurétique thiazidique.

Traitement diurétique concomitant

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

Gériatrie

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

Administration chez les insuffisants rénaux

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

Administration dans les cas de dysfonction hépatique

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

Pédiatrie

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

Dose oubliée

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

Administration

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

SURDOSAGE

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

TEVETEN (mésylate d'éprosartan) s'oppose aux effets de l'angiotensine II en bloquant les récepteurs de type 1 (AT₁) de l'angiotensine. L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant, l'hormone vasoactive principale du système rénine-angiotensine et un élément important de la physiopathologie de l'hypertension. Elle stimule aussi la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'éprosartan bloque les effets de sécrétion d'aldostérone et de vasoconstriction de l'angiotensine II par blocage sélectif de la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs de type 1 (AT₁) présents dans de nombreux tissus (p. ex., le muscle lisse vasculaire et la surrénale). Un récepteur 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.

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

Pharmacodynamie

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

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

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

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

Même si les données actuellement à notre disposition témoignent d'un effet pharmacodynamique semblable chez les hypertendus de race blanche et de race noire, cela devrait être envisagé avec prudence puisqu'on constate généralement que les antihypertenseurs qui influent sur le système rénine-angiotensine, comme les inhibiteurs de l'ECA et les 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).

Pharmacocinétique

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

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

C_{max} = pic plasmatique.

t_{1/2} : demi-vie d'élimination

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

Cl : Clairance

Vd_{eq} : Volume de distribution

ND : Non déterminé

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

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

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

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

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

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

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

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

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

Insuffisance rénale : Après l'administration biquotidienne de 200 mg d'éprosartan pendant 7 jours, les patients faisant de l'insuffisance rénale légère (Clcr de 60 à 80 mL/min) ont obtenu des valeurs de C_{max} et d'ASC moyennes pour l'éprosartan semblables à celles de sujets ayant une fonction rénale normale. Après l'administration monoquotidienne de 600 mg pendant 7 jours, les patients accusant une dysfonction rénale modérée (Clcr de 30 à 59 mL/min) ou sévère (Clcr de 5 à 29 mL/min) ont présenté une augmentation du double des valeurs de l'ASC (0-24 heures) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. De plus, les valeurs de la C_{max} étaient aussi de 30 à 50 % plus élevées chez les patients atteints de dysfonction rénale modérée à sévère que chez ceux ayant une fonction rénale normale. L'insuffisance rénale légère à modérée n'influe aucunement sur la fraction libre d'éprosartan, mais cette dernière a presque doublé chez quelques patients en insuffisance rénale grave. L'hémodialyse ne permet qu'une élimination incomplète de l'éprosartan ($CL_{HD} < 1$ L/h) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

comprimés ovales et roses de 400 mg, marqués en creux SOLVAY sur un côté et 5044 sur l'autre;

comprimés blancs en forme de capsule de 600 mg, marqués en creux SOLVAY sur un côté et 5046 sur l'autre.

Composition :

Comprimés de 400 mg : Le mésylate d'éprosartan, soit l'équivalent de 400 mg d'éprosartan, constitue l'ingrédient actif. Les ingrédients inactifs comprennent : croscarmellose sodique, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, amidon pré-gélatinisé, dioxyde de titane.

Comprimés de 600 mg : Le mésylate d'éprosartan, soit l'équivalent de 600 mg d'éprosartan, constitue l'ingrédient actif. Les ingrédients inactifs comprennent : crospovidone, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, amidon pré-gélatinisé, dioxyde de titane.

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

Conditionnement :

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

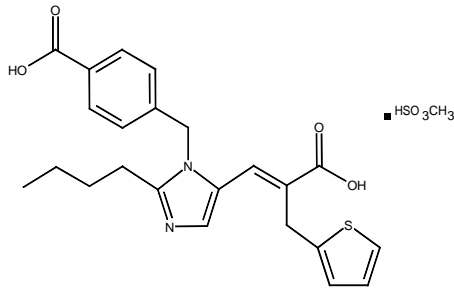
Nom propre : Mésylate d'éprosartan

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

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

Masse moléculaire : 520,625

Formule développée :



Description : poudre cristalline, fluide, blanche à blanchâtre

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

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

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

*0,1 M HCL

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

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

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

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

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

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

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

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

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

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

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

+ Statistiquement significatif au palier de 0,05.

Étude comparative de biodisponibilité

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

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

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

*représente le rapport des moyennes géométriques après ajustement

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie humaine

Études de tolérance initiale

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

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

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

Effets sur l'hémodynamique et la fonction rénales

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

L'éprosartan a entraîné une augmentation du DPRE (débit plasmatique rénal efficace tel que mesuré par la clairance plasmatique de la para-aminohippurate) aussi bien chez les sujets normaux sous aucune restriction sodée que chez ceux sous régime hyposodé. Une augmentation liée à la dose de 25 à 30 % de la DPRE comparativement aux valeurs préthérapeutiques a été observée chez les sujets normaux sous régime hyposodé, l'effet plateau étant atteint entre 200 et 400 mg. Une dose unique de 400 mg d'éprosartan par voie orale a fait augmenter le DPRE dans

une plus grande proportion qu'une dose unique de 50 mg de losartan par voie orale, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Les effets hémodynamiques rénaux de l'administration biquotidienne de 300 mg d'éprosartan pendant sept jours se sont avérés supérieurs à ceux de l'administration de 25 mg trois fois par jour de captopril pendant sept jours. Suivant l'administration d'éprosartan, on n'a noté aucune diminution du TFG (taux de filtration glomérulaire tel que mesuré par la clairance plasmatique de l'inuline) chez les sujets normaux après l'administration de doses uniques ou de doses répétées de 300 mg deux fois par jour pendant 8 jours.

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

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

Excrétion de sodium. Chez les hommes normaux sous régime pauvre en sel, un effet natriurétique était manifeste suivant l'administration par voie orale de doses uniques d'éprosartan (10 mg jusqu'à 400 mg), lorsqu'on a comparé l'excrétion urinaire de sodium sur une période de 24 heures avant le traitement *versus* l'excrétion urinaire de sodium sur une période de 24 heures après l'administration du traitement. Cet effet natriurétique de l'éprosartan était statistiquement significatif pour tous les paliers de dose étudiés, sauf celui de 400 mg. On n'a noté aucune dose-réponse apparente pour la natriurèse. Chez les patients atteints d'hypertension essentielle sous régime sodé à volonté, on n'a noté aucun changement net en terme d'excrétion sodique ou potassique sur une période de 24 heures après 6 ou 7 jours d'administration de doses répétées d'éprosartan par comparaison aux valeurs préthérapeutiques ou au placebo dans l'un ou l'autre groupe de traitement (doses allant jusqu'à 1200 mg uid pendant 7 jours). Dans une autre étude de patients atteints d'hypertension essentielle sans restriction sodique, il n'est ressorti aucune différence cliniquement ou statistiquement significative pour ce qui est de l'excrétion de sodium pendant un maximum de quatre heures après l'administration de 300 mg 2 f.p.j. d'éprosartan ou du placebo, tant le 1^{er} jour que le 28^e jour du traitement. Chez les insuffisants rénaux, ni les doses uniques (jour 1) ni les doses répétées (jour 7) d'éprosartan à raison de 300 mg 2 f.p.j. ou de captopril à raison de 25 mg 2 f.p.j. n'ont donné lieu à un effet aigu significatif sur l'excrétion de sodium, comparativement au placebo, malgré la présence d'une dysfonction rénale. L'éprosartan peut s'administrer en toute sécurité chez les patients atteints d'hypertension essentielle comme chez ceux atteints d'insuffisance rénale à divers degrés sans se solder par une rétention de sodium. Toutefois, dans les cas d'insuffisance rénale grave, il faudrait envisager une dose de

départ moins élevée, soit 400 mg une fois par jour. La dose maximum d'éprosartan ne devrait pas dépasser 600 mg/jour dans les cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Emploi chez les patients atteints d'insuffisance rénale).

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

Chez les patients atteints d'hypertension essentielle, l'activité rénine plasmatique à la concentration minimale (12 à 24 heures après la dose) n'a pas changé après une semaine de traitement par éprosartan à raison de doses allant jusqu'à 1200 mg une fois par jour, ainsi qu'après 28 jours de traitement à la dose biquotidienne de 300 mg, par comparaison aux valeurs préthérapeutiques de départ le jour 1. Dans une autre étude de patients atteints d'hypertension essentielle, on a noté une tendance à l'intensification de l'activité rénine plasmatique à la concentration minimale dans le groupe éprosartan comme dans le groupe énalapril après 12 semaines de traitement par comparaison aux valeurs préthérapeutiques de départ. Au bout de 12 semaines de traitement, les concentrations d'angiotensine II avaient tendance à s'accroître chez les patients sous éprosartan, sans doute consécutivement à l'élimination de toute rétro-inhibition, mais pas chez les patients sous énalapril. Les concentrations sériques d'aldostérone sont demeurées identiques après 12 semaines de traitement dans le groupe éprosartan aussi bien que dans le groupe énalapril. Malgré l'augmentation des concentrations d'angiotensine II dans le groupe sous éprosartan, il est à noter que les concentrations d'aldostérone n'ont pas augmenté après 12 semaines de traitement par éprosartan. Ces observations chez les sujets normaux et chez les patients atteints d'hypertension essentielle concordent avec l'activité pharmacologique de ces composés ainsi qu'avec l'antagonisme direct qu'induit l'éprosartan sur les récepteurs AT₁ de l'angiotensine II. De façon générale, les effets surrénaliens de l'éprosartan sont moins prononcés chez les sujets normaux que chez les patients hypertendus sans restriction sodique.

TOXICOLOGIE

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

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

Tableau 7. Toxicité aiguë

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

Tableau 8. Toxicité chronique

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

Tableau 8. Toxicité chronique

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

Reproduction

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

Tableau 9. Reproduction et tératologie

Espèce	Voie	Durée (Jours*)	Dose mg/kg/jour	Constatations principales
<i>Segment 1</i>				
Rat mâle (Sprague-Dawley)	Orale	105 jours	30, 100, 1000	Aucun effet sur le poids corporel, les signes cliniques, l'accouplement, la fertilité, le poids des organes reproducteurs ou la fonction gonadique (spermatogenèse).
Rat femelle (Sprague-Dawley)	Orale	14 ac – 21 pc	0,3, 3, 30, 100, 300, 1000	Aucun effet sur le poids corporel, la consommation alimentaire, les observations cliniques, l'accouplement, la fertilité, la fonction gonadique, la gestation, la parturition ou la lactation. Aucun effet sur la viabilité, la croissance et le développement de la progéniture.
<i>Segment 2</i>				
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	6 – 17 pc	30, 100, 1000	Aucun effet sur la mère ou le développement.
Lapin néo-zélandais blanc	Orale	6 – 18 pc 6 – 28 pc	100, 500, 1000 1, 10, 30, 60	Toxicité maternelle, mais aucune toxicité fœtale, à 100 mg/kg lorsque administré de 6 à 18 jours pc. Toxicité maternelle (mortalité, baisse du poids corporel et de la consommation alimentaire, avortements) et mortalité fœtale à > 10 mg/kg lorsque administré de 6 à 28 jours pc.
Lapin néo-zélandais blanc	Orale	6 – 28 pc	0,3, 3, 30	Baisse de la consommation alimentaire chez les mères (> 3 mg/kg) ou mortalité accrue, baisse de la prise de poids corporel, signes cliniques indésirables et avortements à 30 mg/kg. Mortalité fœtale à 30 mg/kg.
Lapin néo-zélandais blanc	Orale	6 – 18 pc	10, 30	Toxicité maternelle (baisse de la consommation alimentaire et de la prise de poids corporel à > 10 mg/kg) et létalité (30 mg/kg). Aucune toxicité par rapport au développement fœtal à 10 ou 30 mg/kg.
<i>Segment 3</i>				
Rat (Sprague-Dawley)	Orale	6 pc – 21 pp	30, 100, 1000	Aucun effet sur la grossesse, la parturition ou la lactation. Aucun effet sur la survie, la croissance ou le développement postnatal de la progéniture.
Rat (Sprague-Dawley)	i.v.	15 pc – 20 pp	10, 50, 150	Aucun effet sur la grossesse, la parturition ou la lactation. Aucun effet sur la survie, la croissance ou le développement postnatal de la progéniture.

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

Tératologie

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

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 10).

Tableau 10. Génotoxicité

Analyse	Système	$\mu\text{g/mL}$ ou plage	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 lymphomes de souris L5178Y	400 - 1250 (avec S9) 400 - 900 (sans S9)	Négatifs
Micronoyau	Cellules médullaires de souris (CD-1)	1250, 2500	Négatifs
Aberration chromosomique	Lymphocytes humains	1000 - 2000 (avec S9) 100 - 2500 (sans S9)	Négatifs; polyploïdie légère aux concentrations cytotoxiques

Cancérogénicité

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

Tableau 11. Cancérogénicité

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

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. Ruilope L., Jager B., Prichard B. Eprosartan versus enalapril in elderly patients with hypertension: a double-blind, randomized trial. *Blood Pressure* 2001; 10:223-229
12. 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
13. 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

14. 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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr^rTEVETEN®
(comprimés de mésylate d'éprosartan)**

Ce feuillet est la partie III d'une « monographie de produit » qui a été publiée lorsque TEVETEN a été homologué pour être vendu au Canada et il a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce feuillet constitue un aperçu et ne vous fournira pas tous les renseignements sur TEVETEN. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

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 souhaitez peut-être le relire. Si vous aidez une autre personne à prendre **TEVETEN**, lisez ce feuillet d'information avant de lui donner le premier comprimé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVETEN est utilisé pour traiter la haute pression sanguine.

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

Les effets de ce médicament :

TEVETEN agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II, ce qui entraîne l'abaissement de la pression sanguine. L'angiotensine II, une hormone naturelle produite par le corps, favorise le maintien à la normale de la pression sanguine. L'une des fonctions de l'angiotensine II consiste à accroître la pression sanguine, habituellement lorsqu'elle devient trop faible. TEVETEN agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II, ce qui entraîne l'abaissement de la pression sanguine.

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

Vous ne devriez pas prendre TEVETEN si :

- ✓ Si vous êtes allergique à TEVETEN ou à l'un de ses composants (voir « Les ingrédients non médicinaux importants sont »).

- ✓ Si vous êtes enceinte. Des médicaments comme TEVETEN peuvent causer des lésions au fœtus ou la mort de celui-ci. Par conséquent, il est très important d'informer votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- ✓ Si vous allaitez.
- ✓ TEVETEN ne devrait pas être administré chez les patients qui souffrent de certaines maladies rénales (parlez-en à votre médecin).
- ✓ Si vous avez déjà pris TEVETEN et que votre état se détériore, vous devriez le dire au médecin.
- ✓ Si vous avez pris ou preniez un autre médicament depuis peu, dites-le au médecin avant de commencer à prendre TEVETEN.

L'ingrédient médicamenteux est :

le mésylate d'éprosartan.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

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

Les formes posologiques sont :

Comprimés à teneur de 400 mg ou de 600 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

Mises en garde et précautions importantes

TEVETEN n'est pas recommandé durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte durant votre traitement avec TEVETEN, veuillez immédiatement discuter avec votre médecin de l'arrêt de ce médicament.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVETEN si :

- vous prenez d'autres médicaments pour maîtriser la pression sanguine.
- vous êtes enceinte, soupçonnez l'être ou envisagez de le devenir. La prise de TEVETEN durant la grossesse peut causer un tort au fœtus, voire son décès. Ce médicament ne devrait pas être pris durant la grossesse. Si vous devenez enceinte ou projetez de le devenir durant votre traitement avec TEVETEN, veuillez immédiatement discuter avec votre médecin de l'arrêt de ce médicament.
- vous allaitez. On sait que TEVETEN passe dans le lait des animaux. Il est donc possible que TEVETEN soit aussi excrété dans le lait maternel. Vous ne devriez pas prendre ces comprimés si vous allaitez.

- vous éprouvez de quelconques problèmes au cœur, au foie ou aux reins. Mentionnez-les à votre médecin avant de commencer à prendre les comprimés.
- votre médecin vous a déjà mentionné que vous avez une intolérance à certains sucres. Communiquez avec lui avant de prendre ce produit pharmaceutique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous d'avoir mentionné à votre médecin tous les autres médicaments, le cas échéant, disponibles sur ou sans ordonnance que vous prenez, notamment :

- les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau)
- les diurétiques d'épargne potassique
- les suppléments de potassium
- les sels de lithium

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

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

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

N'oubliez pas que ce médicament est destiné à la personne nommée par le médecin. Ne le donnez **jamais** à une autre personne.

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

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

Surdosage :

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose recommandée, dites-le immédiatement à un médecin. Montrez-lui votre emballage de comprimés.

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, TEVETEN peut causer des réactions non voulues, qualifiées d'effets secondaires. Bien que la plupart des patients n'éprouvent aucun effet secondaire lorsqu'ils prennent TEVETEN, certains patients peuvent avoir des maux de tête, des étourdissements, une sensation de tête légère, une toux, des douleurs articulaires ou musculaires, de la fatigue, de la faiblesse ou de la lassitude. 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 à la suite de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, la classe de médicaments à laquelle TEVETEN appartient. Vous devriez communiquer avec votre médecin dans les plus brefs délais si vous éprouvez une douleur musculaire inexplicquée, une sensibilité ou une faiblesse musculaire, ou si vous remarquez que vos urines sont foncées ou brunes.

De très rares cas de réactions allergiques ont été signalés en rapport avec TEVETEN. 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 et communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Parlez-en à votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
très rare	réactions allergiques			√
	urines brunes/foncées		√	
	inflammation du tissu musculaire		√	
	douleur musculaire		√	
	faiblesse musculaire		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVETEN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

La date de péremption du médicament est imprimée sur l'étiquette. Conservez vos comprimés dans leur emballage normal entre 15 et 25 °C. Protéger de l'humidité.

Garder tous les médicaments hors de la portée des enfants – de préférence dans une armoire verrouillée. Veuillez retourner tout médicament inutilisé au pharmacien.

Les Laboratoires Abbott, Limitée ont rédigé ce dépliant.

® Marque déposée de Abbott Products Operations AG. Usager autorisé : les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (QC) H4S 1Z1

Dernière révision : Le 1 janvier 2011

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

À l'aide du Programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments afin de surveiller leur innocuité. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance.

Numéro de téléphone sans frais : 866-234-2345
Numéro de télécopieur sans frais : 866-678-6789
Site Web : www.santecanada.gc.ca/medeffet
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Courrier :
Bureau national de Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney, I.A. 0701C
Ottawa (Ontario), K1A 0K9

REMARQUE: Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

<http://www.hc-sc.gc.ca> (Base de données sur les produits pharmaceutiques)
ou en communiquant avec le promoteur, les Laboratoires Abbott, Limitée, au : 1 800 268-4276