

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. **DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Teveten Plus 600 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés

2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'éprosartan (sous forme de mésylate d'éprosartan) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient avec effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 43,3 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. **FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés, couleur caramel au beurre, en forme de capsules.

Le comprimé porte l'inscription « 5147 » d'un côté.

4. **DONNEES CLINIQUES**

4.1. **Indications thérapeutiques**

Hypertension essentielle. Teveten Plus 600 mg/12,5 mg est indiqué chez les patients dont la tension artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par une monothérapie d'éprosartan.

4.2. **Posologie et mode d'administration**

La dose recommandée est d'un comprimé de Teveten Plus 600 mg/12,5 mg une fois par jour, qui doit être pris le matin. Le passage direct de la monothérapie d'éprosartan à l'association fixe peut être envisagé lorsqu'on a observé une tension artérielle stable pendant 8 semaines. Teveten Plus 600 mg/12,5 mg peut se prendre avec ou sans nourriture.

- **Personnes âgées**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées, même si les informations disponibles sont limitées dans cette population.

- **Population pédiatrique**

Étant donné que la sécurité et l'efficacité de l'administration chez les enfants n'ont pas été établies, le traitement par Teveten Plus 600 mg/12,5 mg n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents < 18 ans.

- **Insuffisance hépatique**

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, l'utilisation de Teveten Plus est déconseillée, car on ne dispose actuellement que d'une expérience limitée avec le

mésylate d'éprosartan dans ce groupe de patients. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, Teveten Plus est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

- **Insuffisance rénale**

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min), il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose. Teveten Plus est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés sulfamides (tels que l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Second et dernier trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère.
- Cholestase et troubles obstructifs des voies biliaires.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Pathologie vasculaire rénale bilatérale significative du point de vue hémodynamique ou sténose sévère sur rein unique.
- Hypokaliémie résistante au traitement ou hypercalcémie.
- Hyponatrémie réfractaire.
- Hyperuricémie symptomatique/goutte.
- L'association de Teveten Plus à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG (débit de filtration glomérulaire) < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide sont plus probables chez les patients ayant des antécédents d'allergies, y compris une hypersensibilité aux dérivés sulfamides.

Patients à risque d'insuffisance rénale

Certains patients dont la fonction rénale dépend du maintien de l'activité intrinsèque du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (de classe IV selon la classification NYHA), d'une sténose bilatérale de l'artère rénale ou d'une sténose de l'artère rénale d'un rein unique) présentent un risque de développer une oligurie et/ou une azotémie progressive, et rarement une insuffisance rénale aiguë pendant un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). La survenue de ces incidents est plus probable chez les patients traités simultanément par un diurétique. L'expérience thérapeutique est insuffisante concernant les antagonistes de l'angiotensine II tels que l'éprosartan pour déterminer s'il existe un risque similaire de développement d'une altération de la fonction rénale chez ces patients sensibles. Surveiller étroitement la fonction rénale car il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale chez ces patients.

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension,

d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Lorsqu'on utilise l'association éprosartan/hydrochlorothiazide chez des patients atteints d'insuffisance rénale, évaluer la fonction rénale, la kaliémie et les taux d'acide urique avant de débiter le traitement par l'association éprosartan/hydrochlorothiazide, puis à intervalles réguliers pendant toute la durée de la thérapie. Si l'on observe une détérioration de la fonction rénale pendant la thérapie, réévaluer le traitement par l'association éprosartan/hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.3). Une azotémie induite par l'hydrochlorothiazide peut survenir chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

Il n'existe aucune expérience avec Teveten Plus 600 mg/12,5 mg chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Insuffisance hépatique

En cas d'utilisation d'éprosartan chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, une prudence particulière est de rigueur car l'expérience est limitée dans cette population de patients. L'hydrochlorothiazide ne doit s'utiliser qu'avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée car il peut causer une cholestase intrahépatique. Des altérations de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent précipiter la survenue d'un coma hépatique.

Troubles métaboliques et endocriniens

L'hydrochlorothiazide peut altérer la tolérance du glucose, ce qui peut nécessiter un ajustement de la dose de la médication antidiabétique (voir rubrique 4.5). Un diabète sucré latent peut devenir manifeste pendant le traitement par Teveten Plus 600 mg/12,5 mg. Aux doses de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide présentes dans Teveten Plus 600 mg/12,5 mg, on n'a seulement observé des effets indésirables légers au niveau métabolique et endocrinien (augmentation des taux sériques de cholestérol et de triglycérides).

Déséquilibre électrolytique

L'hydrochlorothiazide peut causer un déséquilibre hydrique ou électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie, hypercalcémie, hypomagnésémie et alcalose hypochlorémique).

Comme c'est le cas pour tout patient recevant un traitement diurétique, envisager une surveillance périodique des taux sériques d'électrolytes. L'administration concomitante d'éprosartan avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'accroître le taux de potassium (p.ex. médicaments contenant du triméthoprime) risque d'entraîner une augmentation des taux sériques de potassium et doit s'effectuer avec prudence (voir rubrique 4.5).

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut induire une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie aiguë transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent une diminution brutale de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines suivant le début du traitement. En l'absence de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut mener à une perte de

vision permanente. Le traitement principal consiste à interrompre au plus vite le traitement par hydrochlorothiazide. Des traitements médicaux ou chirurgicaux urgents peuvent s'avérer nécessaires si la pression intraoculaire reste incontrôlable. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Hypotension

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients ayant une déplétion sodique ou volémique sévère, p. ex. suite à un traitement par des doses élevées de diurétiques, à une restriction diététique de sel, à une diarrhée ou à des vomissements. Corriger la déplétion sodique et/ou volémique avant de débiter le traitement par Teveten Plus 600 mg/12,5 mg.

Sténoses de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme c'est le cas avec d'autres vasodilatateurs, traiter avec prudence les patients ayant une sténose des valves aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne réagissent pas suffisamment aux antihypertenseurs agissant par inhibition du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone. Le traitement par Teveten Plus 600 mg/12,5 mg n'est donc pas recommandé.

Cardiopathie ischémique

L'expérience est limitée chez les patients ayant une cardiopathie ischémique.

Angioedème intestinal

Des cas d'angioedème intestinal ont été signalés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, éprosartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en oeuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Grossesse

Ne pas instaurer un traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pendant la grossesse. Sauf si l'on considère que la poursuite de la thérapie par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est essentielle, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, arrêter immédiatement le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et instaurer une autre thérapie si cela s'avère nécessaire (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées

rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'oedème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Teveten Plus 600 mg/12,5 mg doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Autres mises en garde et précautions

On a rapporté que les diurétiques thiazides aggravent ou activent un lupus érythémateux disséminé.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

L'hydrochlorothiazide peut induire un résultat positif aux tests antidopage.

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

Interactions potentielles associées tant à l'éprosartan qu'à l'hydrochlorothiazide :

Associations déconseillées

Lithium :

Lors d'une administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et rarement d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, on a rapporté une augmentation réversible des concentrations sériques de lithium et une toxicité au lithium. De plus, les thiazides diminuent la clairance rénale du lithium. Par conséquent, le risque de toxicité au lithium peut s'accroître. L'utilisation concomitante de Teveten Plus 600 mg/12,5 mg et de lithium est donc déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement les taux sériques de lithium.

Associations à utiliser avec prudence

Baclofène :

Une potentialisation de l'effet antihypertenseur peut survenir.

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Comme c'est le cas avec les IECA, l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'AINS peut induire un risque accru de détérioration de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation des taux sériques de potassium, principalement chez les patients ayant une altération préalable de la fonction rénale. L'association doit s'administrer avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent recevoir une hydratation adéquate et il faut envisager une surveillance de la fonction rénale après le début du traitement concomitant, puis de manière périodique. L'utilisation concomitante de losartan avec l'AINS

indométacine a donné lieu à une diminution d'efficacité de l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; un effet de classe ne peut être exclu.

Associations dont il faut tenir compte

Amifostine :

Une potentialisation de l'effet antihypertenseur peut survenir.

Autres médicaments antihypertenseurs :

En cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs, l'effet hypotenseur du Teveten Plus 600 mg/12,5 mg peut augmenter.

Alcool, barbituriques, narcotiques et antidépresseurs :

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

Interactions potentielles associées à l'éprosartan :

Associations déconseillées

Médicaments influençant les taux de potassium :

Sur base de l'expérience acquise avec l'utilisation d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts sodés contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux sériques de potassium (par ex. héparine, médicaments contenant du triméthoprim, IECA) peut donner lieu à une augmentation des taux sériques de potassium. Si la prescription d'une association de Teveten Plus 600 mg/12,5 mg et de médicaments influençant les taux de potassium s'avère nécessaire, il est conseillé de surveiller les taux plasmatiques de potassium (voir rubrique 4.4).

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Interactions potentielles associées à l'hydrochlorothiazide :

Associations déconseillées

Médicaments influençant les taux de potassium :

L'administration concomitante d'autres médicaments associés à une perte de potassium et à une hypokaliémie (par ex. autres diurétiques augmentant la perte de potassium, laxatifs, corticostéroïdes, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G sodique ou dérivés de l'acide salicylique) peut potentialiser l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide. Une telle association est donc déconseillée (voir rubrique 4.4).

Associations à utiliser avec prudence

Sels de calcium et vitamine D :

Les diurétiques thiazides peuvent augmenter les taux sériques de calcium, en réduisant son excrétion. Si la prescription de suppléments calciques ou de médicaments affectant les taux de calcium sériques (par exemple, traitement par la vitamine D) s'avère nécessaire, il faut surveiller les taux sériques de calcium et ajuster la posologie du calcium en conséquence.

Colestyramine et résines échangeuses d'anions (colestipol) :

La présence de résines échangeuses d'anions, tels que la colestyramine ou le colestipol, altère l'absorption de l'hydrochlorothiazide. Toutefois, les interactions peuvent être réduites au minimum par une prise séparée de l'hydrochlorothiazide et de la résine, de façon à prendre l'hydrochlorothiazide au moins 4 heures avant ou 4 à 6 heures après la résine.

Glycosides digitaliques :

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie associée aux thiazides peut favoriser la survenue d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

Médicaments influencés par des troubles de la kaliémie :

Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques de potassium et l'ECG lorsqu'on administre simultanément Teveten Plus 600 mg/12,5 mg avec des médicaments influencés par des troubles de la kaliémie (par ex. glycosides digitaliques et antiarythmiques) et avec les médicaments suivants, qui peuvent induire la survenue de torsades de pointes (tachycardie ventriculaire) (incluant certains antiarythmiques), car l'hypokaliémie est un facteur de prédisposition aux torsades de pointes (tachycardie ventriculaire) :

- Antiarythmiques de classe Ia (par ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
- Antiarythmiques de classe III (par ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide).
- Certains antipsychotiques (par ex. thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol).
- Autres (par ex. bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terféridine, vincamine IV).

Myorelaxants non dépolarisants (par ex. tubocurarine) :

L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'effet des myorelaxants non dépolarisants.

Agents anticholinergiques (par ex. atropine, bupéridène) :

Augmentation de la biodisponibilité des diurétiques de type thiazide, par réduction de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique.

Médicaments antidiabétiques (agents oraux et insuline) :

Le traitement par un thiazide peut influencer la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie du médicament antidiabétique peut donc s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

Metformine :

La metformine doit s'utiliser avec prudence car il existe un risque d'acidose lactique induit par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle associée à l'hydrochlorothiazide.

Bêtabloquants et diazoxide :

Les thiazides peuvent augmenter l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide.

Amines vasopressives (par ex. noradrénaline) :

L'effet des amines vasopressives peut diminuer.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécid, sulfinpyrazone et allopurinol) :

Un ajustement de la posologie des médicaments uricosuriques peut s'avérer nécessaire car l'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique. Une augmentation de la posologie du probénécid ou de la sulfinpyrazone peut s'avérer nécessaire. L'administration concomitante d'un thiazide peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Amantadine :

Les thiazides peuvent augmenter le risque d'effets indésirables induits par l'amantadine.

Agents cytotoxiques (par ex. cyclophosphamide, méthotrexate) :

Les thiazides peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Tétracyclines :

L'administration concomitante de tétracyclines et de thiazides augmente le risque d'augmentation des taux d'urée, induite par les tétracyclines. Cette interaction ne s'applique probablement pas à la doxycycline.

Médicaments abaissant les taux de sodium sériques

L'effet hyponatrémique de l'hydrochlorothiazide peut être intensifié par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques, etc. La prudence est de mise en cas d'administration à long terme de ces médicaments.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

• Grossesse

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II est contre-indiquée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité induit par l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; néanmoins, il est impossible d'exclure un risque légèrement accru. Alors qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée concernant le risque lié à l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Sauf si l'on estime que la poursuite de la thérapie par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine s'avère essentielle, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et instaurer une autre thérapie si cela s'avère adéquat.

Chez l'être humain, on sait que l'exposition à une thérapie par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II pendant les second et troisième trimestres de la grossesse induit une toxicité fœtale (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Si une exposition à des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II devait survenir à partir du second trimestre de la

grossesse, on recommande d'effectuer un examen échographique de la fonction rénale et du crâne. Les nouveau-nés issus d'une mère ayant pris des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une éventuelle hypotension (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

Il existe une expérience limitée concernant l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, surtout pendant le premier trimestre. Les études réalisées chez l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, l'utilisation de ce produit pendant les second et troisième trimestres de la grossesse peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et peut causer des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, des troubles de l'équilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gravidique ou la pré-éclampsie en raison du risque de réduction du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire sans effet bénéfique sur durant l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans les rares situations excluant l'utilisation de tout autre traitement.

• **Allaitement**

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :

Vu qu'on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de Teveten Plus 600 mg/12,5 mg pendant l'allaitement, son usage est déconseillé et il est préférable d'opter pour d'autres traitements dont les profils de sécurité pendant l'allaitement sont mieux établis, particulièrement en cas d'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Hydrochlorothiazide :

De faibles quantités d'hydrochlorothiazide sont excrétées dans le lait maternel chez l'être humain.

L'administration de doses élevées de thiazides induisant une diurèse intense peut inhiber la production de lait. L'utilisation de Teveten Plus 600 mg/12,5 mg est déconseillée pendant l'allaitement. Si l'on utilise Teveten Plus 600 mg/12,5 mg pendant l'allaitement, poursuivre le traitement par des doses les plus faibles possible.

• **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée clinique concernant la fertilité.

Les données non cliniques relatives à l'éprosartan n'ont pas mis en évidence d'effets sur la fertilité masculine ou féminine. Il n'existe aucune donnée préclinique concernant les effets éventuels de l'hydrochlorothiazide sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés, mais sur base de ses propriétés pharmacodynamiques, il est improbable que Teveten Plus 600 mg/12,5 mg affecte cette aptitude. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ou une fatigue peuvent occasionnellement survenir pendant le traitement de l'hypertension.

4.8. Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par l'association éprosartan/hydrochlorothiazide sont des céphalées et des plaintes gastro-intestinales aspécifiques, survenant chez respectivement environ 11 % et 8 % des patients (contre 14 % et 8 % des patients sous placebo).

b. Résumé des effets indésirables

Les effets indésirables (EI) survenus au cours d'études cliniques contrôlées par placebo ou rapportés dans la littérature scientifique sont présentés dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les EI sont mentionnés sur base des données récoltées avec l'éprosartan, avec l'association éprosartan+hydrochlorothiazide et avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie (voir notes de bas de page).

EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS AU COURS D'ETUDES CONTRÔLÉES PAR PLACEBO ET DANS LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1.000, < 1/100	Rare ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Très rare < 1/ 10.000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie		Anémie hémolytique * ¹	Agranulocytose Anémie aplasique Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité			Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperglycémie	Hypokaliémie Hyponatrémie Hypochlorémie Hyperuricémie Goutte Hypercholestérolémie			Hypercalcémie Hypomagnésémie Hypertriglycémie Anorexie
Affections psychiatriques			Dépression Anxiété Insomnie Nervosité Troubles de la libido			Agitation
Affections du système nerveux	Céphalées ^{2**}	Étourdissements Paresthésies				
Affections oculaires						Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire *, épanchement choroïdien ^{4****}
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges ^{2**}			
Affections vasculaires		Hypotension (p. ex. hypotension orthostatique)				Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite		Œdème pulmonaire ^{1*} Pneumonie	Syndrome de détresse respiratoire	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1.000, < 1/100	Rare ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Très rare < 1/ 10.000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				^{1*}	toire aiguë ⁵	
Affections gastro-intestinales		Plaintes gastro-intestinales aspécifiques (p. ex. nausées, diarrhée, vomissements)	Constipation ^{2**}	Pancréatite ^{*1}		
Affections hépatobiliaires						Ictère (ictère cholestatique intra-hépatique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions allergiques cutanées (p. ex. éruption cutanée, prurit)	Angio-œdème			Nécrolyse épidermique toxique Photosensibilité Lupus érythémateux cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Spasmes musculaires ^{2**}			Lupus érythémateux disséminé Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires						Néphrite interstitielle Insuffisance rénale/altération de la fonction rénale chez les patients à risque (p. ex. sténose de l'artère rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction sexuelle			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	Pyrexie			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)						Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde) ^{3***}

^{1*} Fréquence sur base de données issues de la littérature scientifique traitant de l'hydrochlorothiazide

^{2**} N'est pas survenu à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo

^{3***} D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

^{4****} Des cas d'épanchement choroidien avec anomalie du champ visuel ont été rapportés suite à l'utilisation de thiazide et de diurétiques thiazidiques.

⁵ Voir rubrique 4.4

c. Description des effets indésirables sélectionnés:

Des cas d'angioedème intestinal ont été signalés après l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Les données disponibles sont limitées concernant le surdosage chez l'être humain. Des cas individuels d'ingestion de doses allant jusqu'à 12.000 mg d'éprosartan ont été rapportés après la commercialisation du médicament. Bien que la plupart des patients n'aient rapporté aucun symptôme, il convient toutefois de noter que chez un sujet, un collapsus circulatoire est survenu après l'ingestion d'une dose de 12.000 mg d'éprosartan. Le sujet s'est totalement rétabli. Pour l'association éprosartan+hydrochlorothiazide, la dose maximale ingérée était de 3.600 mg d'éprosartan/75 mg d'hydrochlorothiazide. Cette situation a été rapportée dans un cas de tentative de suicide.

La manifestation la plus probable d'un surdosage est l'hypotension.

D'autres symptômes peuvent être provoqués par la déshydratation et la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie, hypochlorémie) et se manifesteront le plus souvent sous forme de nausées et d'une somnolence. Le traitement doit être symptomatique et de soutien. L'éprosartan ne s'élimine pas par hémodialyse. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'est pas établi.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Eprosartan et diurétiques ; code ATC : C09DA02.

Eprosartan

L'éprosartan est un antagoniste non peptidique, non biphényle, non tétrazolé des récepteurs de l'angiotensine II. Il est actif par voie orale et se lie de manière sélective aux récepteurs AT₁.

L'angiotensine II joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'hypertension.

Elle est la principale hormone active du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone et est un puissant vasoconstricteur.

Chez l'être humain, l'éprosartan contrecarre l'effet de l'angiotensine II sur la tension artérielle, le flux sanguin rénal et la sécrétion d'aldostérone. Le contrôle de la tension artérielle se maintient sur une période de 24 heures sans hypotension orthostatique après la première dose ni tachycardie réflexe. L'arrêt du traitement par éprosartan n'induit aucun effet rebond d'augmentation rapide de la tension artérielle.

L'éprosartan ne compromet pas les mécanismes d'autorégulation rénale. Chez des hommes adultes sains, on a constaté que l'éprosartan augmente le flux plasmatique rénal efficace moyen.

L'éprosartan ne potentialise pas les effets liés à la bradykinine (régulés par l'ECA), par ex. la toux.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazide bien connu. Les thiazides modifient les mécanismes de réabsorption des électrolytes au niveau des tubules rénaux, ce qui donne lieu à une augmentation de l'excrétion de liquide, de sodium et de chlore. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique, augmente la sécrétion d'aldostérone, avec comme conséquence une augmentation des pertes urinaires de potassium et de bicarbonate et une diminution des taux sériques de potassium. L'effet antihypertenseur de l'hydrochlorothiazide semble être dû à un mécanisme combinant ses actions diurétique et vasculaire directe (réduction de la résistance vasculaire).

Cancer de la peau non mélanome : d'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71.533 cas de CB et de 8.629 cas de CE appariés à 1.430.833 et 172.462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation

élevée d'HCTZ (dose cumulative ≥ 50.000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63.067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~ 25.000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~ 100.000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Teveten Plus 600 mg/12,5 mg

Lors d'un essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de 8 semaines réalisés chez 473 patients atteints d'hypertension essentielle, on a constaté que l'association de 600 mg d'éprosartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide est bien tolérée et efficace. Teveten Plus 600 mg/12,5 mg réduisait la tension artérielle systolique et diastolique de manière cliniquement significative et s'est avéré significativement supérieur aux deux composants individuels et au placebo, malgré une réponse élevée au placebo ($p=0,08$, comparaison de l'éprosartan utilisé seul et du placebo). La tolérance était similaire pour l'association éprosartan/hydrochlorothiazide 600 mg/12,5 mg, l'éprosartan et le placebo.

Au cours d'un autre essai clinique, des patients ayant une tension artérielle diastolique comprise entre 98 et 114 mmHg ayant été traités sans réponse satisfaisante durant 3 semaines par l'éprosartan 600 mg utilisé seul, ont reçu une association d'éprosartan/hydrochlorothiazide 600 mg/12,5 mg ou 600 mg d'éprosartan seul pendant 8 semaines. L'association a induit une réduction supplémentaire statistiquement et cliniquement significative de la tension artérielle systolique et diastolique chez les patients ne répondant pas suffisamment à l'éprosartan en monothérapie. La tolérance était aussi satisfaisante pour l'association que pour la monothérapie.

On ne dispose que de données limitées chez les patients de plus de 80 ans.

L'effet de l'association d'éprosartan et d'hydrochlorothiazide sur la morbidité et la mortalité n'a pas été étudié. Les études épidémiologiques ont révélé qu'un traitement à long terme par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardio-vasculaires.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Eprosartan :

Après administration orale d'éprosartan, la biodisponibilité absolue est d'environ 13 %. Le pic plasmatique de l'éprosartan est atteint 1 à 2 heures après une administration à jeun. La demi-vie d'élimination terminale de l'éprosartan est typiquement de 5 à 9 heures. On observe une légère accumulation (14 %) en cas d'utilisation chronique d'éprosartan. L'administration d'éprosartan avec des aliments retarde l'absorption mais ne diminue pas la biodisponibilité.

Dans l'intervalle des doses comprises entre 100 et 800 mg, on observe une augmentation de l'exposition à l'éprosartan, légèrement inférieure à une augmentation proportionnelle à la dose et probablement due aux propriétés physico-chimiques du médicament.

Le taux de liaison de l'éprosartan aux protéines plasmatiques est de 98 % et n'est pas influencé par le sexe, l'âge, une dysfonction hépatique ou une insuffisance rénale légère à modérée. La liaison aux

protéines plasmatiques est réduite chez un petit nombre de patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Le volume de distribution de l'éprosartan est d'environ 13 litres. La clairance plasmatique totale est d'environ 130 ml/min. Après administration orale d'éprosartan marqué au [^{14}C], environ 90 % de la radioactivité se retrouve dans les selles. Environ 7 % s'éliminent dans les urines, dont 80% sont sous forme d'éprosartan inchangé. Tant les valeurs de l'ASC que les valeurs de la C_{max} pour l'éprosartan sont plus élevées chez les sujets âgés (en moyenne deux fois plus élevées), mais il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie. Les valeurs de l'ASC de l'éprosartan (mais pas la C_{max}) augmentent d'en moyenne 40 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, mais cela ne nécessite aucun ajustement de la posologie.

Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, les valeurs moyennes d'ASC et de C_{max} étaient environ 30 % plus élevées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine : 30-59 ml/min) et environ 50 % plus élevées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine : 5-29 ml/min). Il n'existe aucune différence entre l'homme et la femme au niveau de la pharmacocinétique de l'éprosartan.

In vitro, on a constaté que l'éprosartan n'inhibe pas les isoenzymes CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E et 3A du cytochrome P450 de l'être humain.

Hydrochlorothiazide

Après administration orale, l'hydrochlorothiazide est résorbé relativement rapidement. La demi-vie moyenne d'élimination est de 5 à 15 heures après administration à jeun. L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé et est rapidement excrété par les reins. Au moins 61 % d'une dose orale s'élimine sous forme inchangée dans les 24 heures.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-encéphalique, et s'élimine dans le lait maternel.

Teveten Plus 600 mg/12,5 mg

L'administration concomitante d'éprosartan et d'hydrochlorothiazide n'a aucun effet clinique significatif sur la pharmacocinétique de chacune des substances actives. Les biodisponibilités de l'éprosartan et de l'hydrochlorothiazide ne sont pas influencées par la prise d'aliments, mais l'absorption est retardée. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 4 heures pour l'éprosartan et après 3 heures pour l'hydrochlorothiazide.

5.3. Données de sécurité préclinique

La toxicité potentielle de l'association éprosartan/hydrochlorothiazide après administration orale a été étudiée chez la souris et le chien au cours d'études d'une durée allant jusqu'à 3 mois. On n'a observé aucun résultat susceptible d'exclure l'utilisation de doses thérapeutiques chez l'être humain.

Du point de vue toxicologique, l'organe cible était le rein. L'association éprosartan/hydrochlorothiazide a induit des modifications de la fonction rénale (augmentation des concentrations sériques d'urée et de créatinine). De plus, l'administration de doses plus élevées a induit une dégénérescence et une régénération des tubules rénaux chez la souris et le chien, probablement par des altérations de l'hémodynamique rénale (diminution de la perfusion rénale consécutive à l'hypotension donnant lieu à une hypoxie tubulaire s'accompagnant d'une dégénérescence des cellules tubulaires).

De plus, l'association a induit une hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires, une réduction des paramètres sanguins associés aux globules rouges et une diminution du poids du cœur. Ces effets

semblent être la conséquence des effets pharmacologiques exercés par de fortes doses d'éprosartan et s'observent également avec les IECA. On ignore la signification de ces observations pour l'utilisation de doses thérapeutiques de l'association éprosartan/hydrochlorothiazide chez l'être humain.

Les résultats issus d'études *in vitro* et *in vivo* réalisées avec l'éprosartan et l'hydrochlorothiazide, utilisés seuls ou en association, n'ont révélé aucun potentiel génotoxique significatif.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'association éprosartan/hydrochlorothiazide. Aucune carcinogénicité n'a été observée chez les rats et les souris ayant reçu pendant deux ans de l'éprosartan à des doses allant respectivement jusqu'à 600 mg ou 2000 mg/kg par jour.

Chez des lapines en gestation, on a constaté que l'éprosartan induit une mortalité maternelle et fœtale à la dose de 10 mg/kg par jour, uniquement en fin de gestation. L'hydrochlorothiazide n'augmentait pas la toxicité maternelle, embryonnaire ou fœtale de l'éprosartan. L'association éprosartan/hydrochlorothiazide administrée oralement à des doses allant jusqu'à 3/1 mg /kg/jour (éprosartan/hydrochlorothiazide) n'a induit aucun effet toxique chez les mères ni aucun effet toxique sur le développement des fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :
lactose monohydraté
cellulose microcristalline
amidon pré-gélatinisé (de maïs)
crospovidone
stéarate de magnésium
eau purifiée

Pelliculage :
alcool polyvinylique
talc
dioxyde de titane (E171)
macrogol 3350
oxyde de fer jaune (E172)
oxyde de fer noir (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC blanc/PCTFE/Al ou PVC blanc/PVDC/Al

Emballages sous plaquettes :	28 comprimés pelliculés
	56 comprimés pelliculés
	98 comprimés pelliculés
	280 (10 x 28) comprimés pelliculés
	Echantillon : 14 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viatrix Healthcare
Terhulpsessesteenweg 6A
B - 1560 Hoeilaart

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE:
BE269001

LU:
2005010013

- 0389678 : 1*14 CPR. SS BLIST.
- 0389681 : 1*28 CPR. SS BLIST.
- 0389695 : 1*56 CPR. SS BLIST.
- 0389701 : 1*98 CPR. SS BLIST.
- 0389714 : 1*280 CPR. SS BLIST.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- A. Date de première autorisation : 08.11.2004
B. Date de renouvellement de l'autorisation : 19.01.2007.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2025
Date d'approbation du texte : 02/2025.