

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TEVETEN 600 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du mésylate d'éprosartan équivalent à 600 mg d'éprosartan.

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.

Teveten 600 mg est un comprimé pelliculé blanc, en forme de capsule, portant l'inscription « 5046 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

1. Indications thérapeutiques

L'éprosartan est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle.

2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 600 mg d'éprosartan une fois par jour.

L'obtention d'une réduction maximale de la tension artérielle chez la plupart des patients peut prendre 2 à 3 semaines de traitement.

L'éprosartan peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). En particulier, il s'avère que l'association d'un diurétique de type thiazidique tel que l'hydrochlorothiazide, ou d'un antagoniste calcique tel que la nifédipine à libération prolongée a un effet additif à celui de l'éprosartan.

La durée du traitement est illimitée.

Patients gériatriques

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Posologie chez les patients ayant une insuffisance hépatique

On dispose d'une expérience limitée chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique (voir la rubrique 4.3).

Posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min), la dose journalière ne doit pas dépasser 600 mg.

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration

L'éprosartan peut être administré avec ou sans nourriture.

3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'éprosartan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère.

Second et troisième trimestres de la grossesse (voir la rubrique 4.4 et 4.6).

Pathologie vasculaire rénale bilatérale significative du point de vue hémodynamique ou sténose sévère sur rein unique.

L'association de Teveten 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. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). La prudence est recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min, ou chez les patients sous dialyse.

Patients dépendant du système rénine-angiotensine-aldostérone

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 à base d'inhibiteurs 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. Quand l'éprosartan est utilisé chez des patients atteints d'une insuffisance rénale, il faut évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement avec l'éprosartan et par intervalles pendant la thérapie. Si on observe une dégradation de la fonction rénale pendant la thérapie, il faut réévaluer le traitement avec l'éprosartan.

Les précautions suivantes ont été incluses, sur base de l'expérience avec d'autres agents de cette classe et des IECA :

Hyperkaliémie

Lors d'un traitement par d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, une hyperkaliémie est susceptible de se produire, plus particulièrement en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque. Un suivi adéquat des taux sériques de potassium chez les patients à risque est recommandé.

Sur base de l'expérience issue de l'utilisation d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts sodés contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'accroître le taux de potassium (par exemple l'héparine, médicaments contenant du triméthoprim) risque d'entraîner une augmentation des taux sériques de potassium et ces substances doivent, par conséquent, être administrées avec prudence en même temps que Teveten.

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.

Hyperaldostéronisme primaire

Il n'est pas recommandé de traiter les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire avec l'éprosartan.

Hypotension

Une hypotension symptomatique peut survenir chez des patients présentant une déplétion volémique et/ou sodique sévère (p.ex. traitement par de hautes doses de diurétiques). Il faut corriger ces anomalies avant de commencer le traitement.

Cardiopathie ischémique

On dispose d'une expérience limitée chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique.

Sténose valvulaire aortique et mitrale / Cardiomyopathie hypertrophique

Comme pour tous les vasodilatateurs, il faut utiliser l'éprosartan avec précaution chez les patients ayant une sténose valvulaire aortique et mitrale ou ayant une cardiomyopathie hypertrophique.

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.

Transplantation rénale

On ne dispose d'aucune expérience chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Grossesse

Ne pas instaurer un traitement par ARA II pendant la grossesse. Sauf si l'on considère que la poursuite de la thérapie par ARA II est essentielle, les patients 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 ARA II et instaurer une thérapie alternative si cela s'avère nécessaire (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Autres avertissements et précautions

Ainsi que cela a été observé pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'éprosartan et les autres ARA II sont apparemment moins efficaces pour abaisser la tension artérielle chez les personnes de race noire que chez les personnes appartenant à d'autres races, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de taux faibles de rénine parmi la population noire hypertendue.

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.

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

Comme, au cours d'études cliniques contrôlées par placebo, des concentrations sériques significativement élevées de potassium ont été observées et sur base de l'expérience résultant de l'utilisation d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone,

l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts sodés contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'accroître le taux de potassium (p. ex. héparine, médicaments contenant du triméthoprim) risque d'entraîner une augmentation des taux sériques de potassium.

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).

L'effet antihypertenseur peut être potentialisé par d'autres antihypertenseurs.

On a rapporté une toxicité et une augmentation réversible des taux sériques de lithium pendant un traitement concomitant avec des préparations à base de lithium et des IECA. Un effet similaire ne peut pas être exclu après l'utilisation d'éprosartan et un suivi attentif des taux sériques de lithium est recommandé pendant un traitement concomitant.

En milieu *in vitro*, l'éprosartan n'inhibe pas les enzymes du cytochrome humain P450 CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E, et 3A.

Comme c'est le cas avec les IECA, l'utilisation concomitante d'ARA II et d'AINS peut induire un risque accru de détérioration de la fonction rénale, dont une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation des taux sériques de potassium, particulièrement 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 un contrôle 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'ARA II ; un effet de classe ne peut être exclu.

6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

L'utilisation d'ARA II est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'ARA II est contre-indiquée pendant les second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les résultats des études épidémiologiques ne permettent pas de tirer des conclusions concernant le risque d'effets tératogènes suite à l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ; il est néanmoins impossible d'exclure un risque légèrement accru. Même s'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée concernant le risque lié aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Sauf si l'on estime nécessaire de poursuivre le traitement par ARA II, 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 ARA II et si nécessaire, instaurer une autre thérapie.

On sait que chez l'être humain, l'exposition aux antagonistes de l'angiotensine II pendant les second et troisième trimestres de la grossesse peut induire une toxicité fœtale (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Lorsqu'une exposition à l'ARA II s'est produite à partir du second trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne.

Les nouveau-nés issus d'une mère ayant pris de l'ARA II doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement :

Vu qu'on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de Teveten pendant la période d'allaitement, son utilisation est déconseillée ; il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, surtout en cas d'allaitement d'un nouveau-né ou d'un enfant prématuré.

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 l'éprosartan affecte cette capacité. Lors de la conduite de véhicules ou de manipulations de machines, il faut prendre en considération que des étourdissements ou une fatigue peuvent survenir occasionnellement pendant un traitement de l'hypertension.

8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par éprosartan sont les céphalées et les plaintes gastro-intestinales aspécifiques, survenant chez respectivement environ 11 % et 8 % des patients.

EFFETS INDESIRABLES OBSERVES LORS D'ETUDES CLINIQUES REALISEES CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR EPROSARTAN (n = 2.316)

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité *
Affections du système nerveux	Céphalées *	Étourdissements *	
Affections vasculaires			Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rhinite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Réactions allergiques cutanées (p. ex. éruption cutanée,	Angio-œdème *

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
		prurit)	
Affections gastro-intestinales		Plaintes gastro-intestinales aspécifiques (p. ex. nausées, diarrhée, vomissements)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	

*Ne survenait pas avec une fréquence plus élevée par rapport au placebo.

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).

En plus de ces effets indésirables rapportés lors d'études cliniques, les effets indésirables suivants ont également été rapportés de manière spontanée, après la commercialisation de l'éprosartan. Les données disponibles ne permettent pas d'en estimer la fréquence (fréquence indéterminée).

Affections du rein et des voies urinaires

Altération de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale chez les patients à risque (p. ex. sténose de l'artère rénale).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Arthralgie

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.notifieruneffetindesirable.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

9. Surdosage

On dispose de données limitées en ce qui concerne le surdosage chez l'homme. Au cours de l'expérience acquise après la commercialisation du médicament, des cas d'ingestion de doses allant jusqu'à 12.000 mg ont été rapportés. La plupart des patients n'ont rapporté aucun symptôme. Chez un sujet, un collapsus circulatoire est survenu après l'ingestion de 12.000 mg d'éprosartan. Le sujet s'est totalement rétabli. La manifestation la plus probable d'un surdosage est l'hypotension. Si une hypotension symptomatique se manifeste, on instaurera un traitement de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ARA II ; code ATC : C09CA02.

L'éprosartan est un antagoniste synthétique des récepteurs de l'angiotensine II, non biphényle, non tétrazolé, actif par voie orale.

L'angiotensine II est un vasoconstricteur puissant et l'hormone active principale du système rénine-angiotensine-aldostérone jouant un rôle majeur dans la physiopathologie de l'hypertension.

Chez des volontaires sains, l'éprosartan inhibe l'effet de l'angiotensine II sur la tension artérielle, le débit sanguin rénal et la sécrétion d'aldostérone. Le contrôle de la tension artérielle est maintenu sur une période de 24 heures sans hypotension orthostatique ni tachycardie réflexe après l'administration de la première dose.

L'arrêt du traitement par éprosartan n'entraîne pas de rebond rapide de la tension artérielle.

L'éprosartan a été étudié chez des patients légèrement à modérément hypertendus (tension artérielle diastolique en position assise ≥ 95 mmHg et < 115 mmHg), et sévèrement hypertendus (tension artérielle diastolique en position assise ≥ 115 mmHg et ≤ 125 mmHg).

Des doses allant jusqu'à 1200 mg par jour, pendant 8 semaines, se sont montrées efficaces dans des études cliniques, sans relation dose-effet apparente dans l'incidence des effets indésirables rapportés.

Chez des patients hypertendus, la réduction de tension artérielle ne s'est pas accompagnée de changements de la fréquence cardiaque.

Au cours de l'étude MOSES (après un accident vasculaire cérébral, comparaison de la morbidité et de la mortalité, éprosartan par rapport à la nitrendipine pour la prévention secondaire), 1.405 patients hypertendus ayant des antécédents d'incidents vasculaires cérébraux ont été traités par éprosartan ou par nitrendipine. Dans le groupe éprosartan, 78 % des patients ont reçu 600 mg une fois par jour et 12 % jusqu'à 800 mg par jour ; dans le groupe nitrendipine, 47 % ont reçu 10 mg et 42 % ont reçu 20 mg par jour (11 % jusqu'à 40 mg) selon un protocole d'étude ouverte, prospective, randomisée, réalisée en aveugle. Le critère d'évaluation composite primaire incluait la mortalité de toutes causes, les incidents vasculaires cérébraux (AIT, PRIND, accident vasculaire cérébral) et les incidents cardiovasculaires (angor instable, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire et arythmies cardiaques fatales) incluant les incidents récurrents. Les objectifs de tension artérielle étaient bien atteints dans les deux bras de traitement et se

maintenaient pendant toute la durée de l'étude. Le critère d'évaluation primaire présentait un résultat significativement meilleur dans le groupe éprosartan (réduction du risque de 21 %). Lors de la première analyse d'incidents, la réduction numérique du risque était de 12 % pour les critères d'évaluation vasculaires cérébraux et de 30 % pour les critères d'évaluation cardiovasculaires. Ces résultats étaient principalement dus à une réduction de l'incidence des AIT/PRIND, de l'angor instable et de l'insuffisance cardiaque. La mortalité globale était numériquement en faveur de la nitrendipine ; dans le groupe éprosartan, 57 patients sur 681 sont décédés contre 52 patients sur 671 dans le groupe nitrendipine (rapport de risques : 1,07, IC à 95 % : 0,73 – 1,56, $p=0,725$). L'infarctus du myocarde fatal et non fatal survenait chez 18 contre 20 patients et l'accident vasculaire cérébral chez 36 contre 42 patients, c.-à-d. numériquement en faveur de l'éprosartan. Pour le critère d'évaluation primaire, l'effet de l'éprosartan semblait plus prononcé chez les patients ne recevant aucun bêtabloquant.

L'éprosartan ne compromet pas les mécanismes d'autorégulation rénale. Chez des hommes adultes normaux, il s'est avéré que l'éprosartan augmente le flux plasmatique rénal efficace moyen. L'éprosartan n'a pas d'effets délétères sur la fonction rénale chez des patients atteints d'hypertension essentielle ni chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'éprosartan ne réduit pas le taux de filtration glomérulaire des hommes normaux, des patients hypertendus ni des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale. L'éprosartan a un effet natriurétique chez des sujets normaux soumis à un régime désodé. L'éprosartan peut être administré sans risque particulier à des patients atteints d'hypertension essentielle et à ceux atteints de degrés variables d'insuffisance rénale sans provoquer de rétention de sodium ni de détérioration de la fonction rénale.

L'éprosartan n'affecte pas de manière significative l'élimination d'acide urique dans les urines.

L'éprosartan ne potentialise pas les effets relatifs à la bradykinine (médiés par l'ECA) p.ex. la toux. Dans une étude conçue spécialement pour comparer l'incidence de toux chez des patients traités par l'éprosartan et par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'incidence de toux sèche persistante chez les patients traités par l'éprosartan (1,5%) était significativement plus basse ($p<0,05$) que celle observée chez des patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (5,4%). Dans une étude ultérieure évaluant l'incidence de la toux chez des patients qui avaient précédemment présenté une toux en prenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'incidence de toux sèche et persistante était de 2,6% sous éprosartan, 2,7% sous placebo, et 25,0% sous un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ($p<0,01$, éprosartan versus inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

Dans trois études cliniques ($n=791$), l'effet hypotenseur de l'éprosartan s'est avéré au moins aussi important que celui de l'IECA énalapril. Une étude réalisée chez l'hypertendu sévère a montré une diminution statistiquement significativement supérieure de la tension artérielle systolique en position assise et debout, pour l'éprosartan par rapport à l'énalapril.

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'une 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité absolue suite à l'administration d'une dose orale unique de 300 mg d'éprosartan est d'environ 13%, ceci étant dû à une absorption orale limitée. Le pic de concentration plasmatique d'éprosartan est atteint 1 à 2 heures après une dose orale prise à jeun. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose, pour les doses de 100 à 200 mg, mais moins que proportionnelles pour des doses de 400 et 800 mg. La demi-vie d'élimination terminale de l'éprosartan après une administration orale est typiquement de 5 à 9 heures. L'éprosartan ne s'accumule pas significativement en cas d'utilisation chronique. Une prise simultanée d'éprosartan et de nourriture ralentit l'absorption, avec des changements mineurs (<25%) observés dans la $C_{\max}$ et l'ASC, qui n'ont pas de répercussions cliniques.

Le taux de liaison de l'éprosartan aux protéines plasmatiques est élevé (environ 98%) et constant sur l'intervalle des concentrations obtenues avec des doses thérapeutiques. Le degré de la liaison aux protéines plasmatiques n'est pas influencé par le sexe, l'âge, une dysfonction hépatique ou une insuffisance rénale légère à modérée, mais diminuait chez un petit nombre de patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Après l'administration intraveineuse d'éprosartan marqué au [^{14}C], on a retrouvé environ 61% de la radioactivité dans les selles et environ 37% dans les urines. Après l'administration d'une dose orale d'éprosartan marqué au [^{14}C], on a retrouvé environ 90% de la radioactivité dans les selles et environ 7% dans les urines.

Après une administration orale et intraveineuse d'éprosartan marqué au [^{14}C] chez des sujets humains, l'éprosartan était le seul composé lié au médicament retrouvé dans le plasma et les selles. Dans les urines, environ 20% de la radioactivité est excrétée sous forme d'un dérivé acyle glucuroconjugué d'éprosartan, le reste (80%) se retrouve sous forme inchangée.

Le volume de distribution de l'éprosartan est d'environ 13 litres. La clairance plasmatique totale est d'environ 130 ml/min. L'excrétion biliaire et rénale contribue à l'élimination de l'éprosartan.

Les valeurs de l'ASC et de la $C_{\max}$ d'éprosartan augmentent chez les sujets âgés (en moyenne multipliées par deux), mais ceci ne nécessite aucune modification de la posologie.

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg d'éprosartan, les valeurs de l'ASC de l'éprosartan (mais pas la $C_{\max}$) augmentent, en moyenne d'environ 40%, chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique.

Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, les valeurs moyennes de l'ASC et de la $C_{\max}$ étaient environ 30% plus élevées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de créatinine 30-59 ml/min.), environ 50% plus élevées chez un petit nombre de patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine 5-29 ml/min.), et environ 60% chez les patients sous dialyse.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'éprosartan sont identiques chez l'homme et chez la femme.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité générale

a) Toxicité aiguë

Il n'y a eu aucun cas de décès chez des rats et des souris ayant reçu des doses allant jusqu'à 3000 mg/kg de poids corporel et chez des chiens soumis à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg de poids corporel.

b) Toxicité chronique

Dans des études de toxicité chronique, l'éprosartan n'a produit aucun effet toxique chez les rats (après l'administration orale de doses allant jusqu'à 1000 mg/kg de poids corporel par jour pendant au maximum 6 mois). Chez des chiens, l'éprosartan provoquait une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) à des doses de 30 mg/kg de poids corporel/jour ou plus après une administration orale pendant au maximum 6 mois, mais les paramètres érythrocytaires retournaient à des valeurs normales à un an, en dépit de la poursuite de l'administration du médicament.

c) Toxicité sur les fonctions de reproduction et sur le développement

Chez des lapines gravides, on a montré que l'éprosartan entraîne une mortalité maternelle et fœtale à des doses de 10 mg/kg de poids corporel par jour, uniquement en fin de grossesse. Une toxicité maternelle sans effets fœtaux a été observée à des doses de 3 mg/kg de poids corporel par jour.

d) Génotoxicité

On n'a observé aucune génotoxicité au cours d'une série de tests *in vitro* et *in vivo*.

e) Carcinogénicité

On n'a observé aucune carcinogénicité chez les rats et les souris recevant une dose allant jusqu'à respectivement 600 et 2000 mg/kg de poids corporel par jour pendant 2 ans.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs prégélatinisé
Crospovidone
Stéarate de magnésium
Eau purifiée.

Pelliculage :

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400
Polysorbate 80 (E433).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes blanches (en PVC/PCTFE/Alu ou PVC/PVDC/Alu).

Plaquettes :	14 comprimés pelliculés
	28 comprimés pelliculés
	56 comprimés pelliculés
	98 comprimés pelliculés
	280 (10 x 28) 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

Viatis Healthcare
Terhulpsessesteenweg 6A
B – 1560 Hoeilaart

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE: BE209815

LU: 2007119550

- 0281626 : 1*14 CPR. SS BLIST.
- 0278469 : 1*56 CPR. SS BLIST.
- 0328705 : 1*98 CPR. SS BLIST.

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

A. Date de première autorisation : 28.02.2000

B. Date de dernier renouvellement : 05.11.2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2025

Date d'approbation du texte : 02/2025