

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **SANDOZ CANDESARTAN**

comprimés de candésartan cilexétil

32 mg

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC
J4B 7K8

Date de révision : 21 janvier 2014

N° de contrôle: 171022

Table des matières

PART I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ... 3	
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 20	
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS 31	

Pr **SANDOZ CANDESARTAN**

Comprimés de candésartan cilexétil

PART I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 32 mg	Carmellose de calcium, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer (sauf dans les comprimés à 4 mg), lactose, stéarate de magnésium, acide stéarique

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Sandoz Candesartan (candésartan cilexétil) est indiqué pour :

- Hypertension
 - Le traitement de l'hypertension essentielle d'intensité légère à modérée.
 - Sandoz Candesartan peut être employé seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques.
 - L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante avec un bloqueur calcique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) restent à établir.
- Insuffisance cardiaque
 - Le traitement de l'insuffisance cardiaque de classes II et III, selon la classification de la New York Heart Association (NYHA), avec une fraction d'éjection $\leq 40\%$, comme ajout à un traitement standard, avec ou sans IECA.

Gériatrie (> 65 ans) : Aucune différence générale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, et d'autres essais cliniques rapportés n'ont pas noté de différences dans les réponses au traitement entre ces deux groupes de patients, mais il ne faut pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du candésartan cilexétil chez les enfants restent à établir.

CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Candesartan (candésartan cilexétel) est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un ou l'autre des ingrédients de ce produit (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- L'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris Sandoz Candesartan, et de médicaments contenant de l'aliskirène à des patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) ou une insuffisance rénale modérée ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) et Troubles rénaux, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'administration des antagonistes des récepteurs (AT_1) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser dès que possible le traitement avec Sandoz Candesartan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

Troubles cardiovasculaires

Hypotension

À l'occasion, une hypotension symptomatique est apparue après l'administration de candésartan cilexétel. Une telle hypotension est plus susceptible d'apparaître chez les patients présentant une carence volumique à la suite d'un traitement avec des diurétiques, d'un régime hyposodé, d'une dialyse, de diarrhée, de vomissements ou subissant une intervention chirurgicale sous anesthésie. Chez ces patients, en raison de la possibilité d'une chute de la tension artérielle, il faut entreprendre le traitement sous surveillance médicale étroite. Des considérations de même ordre s'appliquent aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou d'une maladie vasculaire cérébrale, car une baisse excessive de la tension artérielle chez ces patients peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque qui prennent du candésartan cilexétel présentent fréquemment une réduction de la tension artérielle. On doit faire preuve de prudence au moment d'entreprendre le traitement chez ces patients.

L'effet du candésartan cilexétel sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a pas été évalué. Toutefois, selon les propriétés pharmacodynamiques du candésartan cilexétel,

il est peu probable que ce médicament n'ait un effet sur cette capacité. Si on conduit ou on fait fonctionner des machines, il faut savoir que des étourdissements et de la lassitude peuvent survenir pendant le traitement.

Sténose valvulaire

Pour des raisons d'ordre théorique, le risque de réduction de la perfusion coronarienne lors d'un traitement par des vasodilatateurs est plus important chez les patients présentant une sténose aortique, étant donné que leur postcharge n'est pas réduite autant que chez les autres patients.

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données probantes indiquent que l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que candésartan cilexétel, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de Sandoz Candésartan en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'association d'ARA, y compris de Sandoz Candésartan, avec d'autres bloqueurs du SRA, tels que les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Troubles endocriniens et métaboliques

Hyperkaliémie

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque traités avec Sandoz Candésartan, une hyperkaliémie peut survenir. Pendant le traitement avec Sandoz Candésartan chez ces patients, il est recommandé de surveiller le potassium sérique à intervalles réguliers, en particulier lors de la prise concomitante d'IECA et de diurétiques d'épargne potassique comme la spironolactone.

Rénal

Insuffisance rénale

À la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), on a noté des changements dans la fonction rénale de personnes sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du système RAA, comme les patients atteints de sténose bilatérale des artères rénales, de sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave, le traitement avec des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients sensibles, l'emploi concomitant de diurétiques pourrait augmenter le risque de telles manifestations.

L'utilisation d'ARA, y compris de Sandoz Candésartan, ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir CONTRE-INDICATIONS et

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

Procéder à une évaluation adéquate de la fonction rénale pendant le traitement avec Sandoz Candésartan.

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, des élévations de la créatinine sérique peuvent survenir. Il sera peut-être nécessaire de réduire la dose et/ou d'arrêter la prise du diurétique et/ou de Sandoz Candésartan et/ou de restaurer la volémie. Il est recommandé de surveiller la créatinine sérique pendant l'augmentation progressive de la dose et à intervalles réguliers par la suite.

Transplantation rénale

Il existe peu de données concernant l'administration de candésartan cilexétel chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'administration, à des femmes enceintes, de médicaments qui agissent directement sur le système RAA peut entraîner la morbidité et la mortalité chez le fœtus et le nouveau-né. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser dès que possible le traitement avec Sandoz Candésartan.

L'emploi d'un ARA n'est pas recommandé durant la grossesse. Des données épidémiologiques concernant le risque d'effet tératogène suivant l'exposition à un IECA (une autre classe de produits thérapeutiques pouvant entraver le système RAA) durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Compte tenu des données actuelles portant sur le risque associé aux ARA, un risque comparable pourrait exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui planifient une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertensif dont le profil d'innocuité a été établi pour l'emploi durant la grossesse. Dès qu'une grossesse est détectée, il faut interrompre immédiatement le traitement par un antagoniste des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine et, au besoin, entreprendre un autre traitement.

On sait que l'emploi d'ARA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse peut entraîner une toxicité fœtale (affaiblissement de la fonction rénale, oligohydramnios et retard de l'ossification crânienne) et néonatale (insuffisance rénale, hypotension et hyperkaliémie) chez l'humain.

Il faut surveiller étroitement l'apparition d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez les nourrissons ayant des antécédents de contact *in utero* avec un ARA. En cas d'oligurie, il faut porter attention au soutien de la tension artérielle et de la perfusion rénale. Une transfusion d'échange ou une dialyse peut être nécessaire pour contrer l'hypotension et/ou compenser une fonction rénale déficiente, quoique l'expérience limitée avec ces méthodes n'a pas été associée à des avantages cliniques significatifs. Le candésartan cilexétel n'est pas éliminé du plasma par la dialyse.

Données animales : Des doses orales ≥ 10 mg de candésartan cilexétel/kg/jour administrées à des rates gravides pendant la dernière phase de gestation et la période de lactation ont été associées à un taux de survie réduit et à une incidence accrue d'hydronéphrose chez les petits. Le candésartan cilexétel administré à des lapines gravides à une dose orale de 3 mg/kg/jour a entraîné une toxicité maternelle (réduction du poids corporel et mortalité), mais chez les femelles qui ont survécu, on n'a noté aucun effet indésirable sur la survie, sur le poids des fœtus ni sur le développement externe, viscéral ou squelettique. Aucune toxicité maternelle ni aucun effet indésirable sur le développement fœtal n'ont été observés lorsque des doses allant jusqu'à 1 000 mg de candésartan cilexétel/kg/jour ont été administrées par voie orale à des souris gravides.

Allaitement : On ignore si le candésartan est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais des niveaux significatifs de candésartan ont été retrouvés dans le lait de la rate. Comme un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, il faudra choisir entre mettre fin au traitement ou mettre fin à l'allaitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du candésartan cilexétel chez les enfants restent à établir.

Gériatrie (> 65 ans) : Aucune différence générale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, et d'autres essais cliniques rapportés n'ont pas noté de différences dans les réponses au traitement entre ces deux groupes de patients, mais il ne faut pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Hypertension

On a évalué l'innocuité de candésartan cilexétel chez plus de 8700 patients traités pour hypertension, y compris 677 patients traités pendant 6 mois ou plus et 626 traités pendant un an ou plus. Parmi ces patients, 8694 patients étaient traités avec du candésartan cilexétel en monothérapie dans des essais cliniques contrôlés.

Dans des essais cliniques contrôlés par placebo, le taux d'arrêt du traitement en raison des manifestations indésirables était de 2,9 % et de 2,7 % chez les patients traités avec candésartan cilexétel en monothérapie et les patients sous placebo, respectivement.

Les effets indésirables graves ci-dessous avec candésartan cilexétel ont été rarement signalés dans les essais cliniques contrôlés : syncope, hypotension.

Insuffisance cardiaque

Le profil d'effets indésirables du candésartan cilexétel chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque correspond à la pharmacologie du médicament et à l'état de santé des patients. Dans

les études CHARM-Alternative et CHARM-Added comparant le candésartan cilexétil administré à des doses quotidiennes totales allant jusqu'à 32 mg une fois par jour à un placebo, 23,2 % des patients sous candésartan cilexétil et 18,4 % des patients sous placebo ont mis fin à leur traitement en raison de manifestations indésirables.

Les effets indésirables graves le plus fréquemment observés dans CHARM-Alternative et CHARM-Added étaient l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que le taux des effets indésirables observés ne reflète pas le taux observé en pratique; il ne doit donc pas être comparé au taux observé dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées à ce médicament et pour l'approximation des taux.

Hypertension

Dans les essais à double insu, contrôlés par placebo, la fréquence globale des manifestations indésirables n'a pas semblé reliée à la dose, à l'âge ou au sexe. Lors de ces essais, les manifestations indésirables suivantes rapportées avec candésartan cilexétil se sont produites chez ≥ 1 % des patients, peu importe le lien avec le médicament.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients, sans égard au lien de causalité

	Candésartan cilexétil N = 1 388	Placebo N = 573
	(%)	(%)
Organisme entier		
Dorsalgie	3,2	0,9
Fatigue	1,5	1,6
Douleurs abdominales	1,5	1,3
Œdème périphérique	1,0	0,7
Appareil digestif		
Nausées	1,9	1,3
Diarrhée	1,5	1,9
Vomissements	1,0	1,2
Système nerveux/effets psychiatriques		
Céphalées	10,4	10,3
Étourdissements	2,5	2,3
Appareil respiratoire		
Infection des voies respiratoires supérieures	5,1	3,8
Toux	1,6	1,1

	Candésartan cilexétel N = 1 388	Placebo N = 573
	(%)	(%)
Symptômes pseudogrippaux	1,5	0,8
Pharyngite	1,1	0,4
Bronchite	1,0	2,2
Rhinite	1,0	0,4

Les essais cliniques dans lesquels des doses allant jusqu'à 32 mg ont été administrées n'ont pas donné lieu à une hausse significative des manifestations indésirables citées ci-dessus.

Insuffisance cardiaque

Dans ces études, les événements indésirables suivants signalés avec le candésartan cilexétel se sont produits chez ≥ 1 % des patients et à une fréquence supérieure à celle notée avec le placebo, quel que soit le lien avec le médicament :

Tableau 2 Effets indésirables signalés dans CHARM-Alternative et CHARM-Added et survenus à une fréquence de ≥ 1 % sans égard au lien de causalité avec le médicament

	candésartan cilexétel n=2289	Placebo n=2287
	(%)	(%)
Organisme entier		
Fatigue	1.4	0.9
Système cardiovasculaire		
Hypotension	20.9	11.0
Syncope	3.3	3.2
Coronaropathie	4.2	3.5
Arrêt cardiaque	1.3	1.1
Hématologie		
Anémie	2.8	2.3
Appareil digestif		
Diarrhée	2.4	1.1
Gastro-entérite	1.1	0.7
Foie et voies biliaires		
Cholélithiase	1.1	0.9
Métabolisme et nutrition		
Hyperkaliémie	7.6	2.6

Déshydratation	2.5	1.3
Élévation du taux d'azote non protéique	1.3	0.3
Urémie	1.1	0.5
Goutte	1.0	0.9
Appareil locomoteur		
Arthrose	1.2	1.0
Système nerveux		
Étourdissements	3.4	2.1
Céphalées	1.0	0.7
Appareil urinaire		
Anomalies de la fonction rénale	14.3	7.2
Insuffisance rénale aiguë	3.0	1.8

Effets indésirables moins courants signalés dans les essais cliniques (< 1 %)

Hypertension

Les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées à une fréquence < 1 % lors d'essais cliniques contrôlés (chez plus d'un patient, et à une fréquence supérieure à celle notée avec le placebo) :

Organisme entier : allergie, asthénie, douleurs, syncope.

Système cardiovasculaire : angine de poitrine, collapsus circulatoire, bouffées vasomotrices, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie périphérique, thrombophlébite.

Système nerveux central et périphérique : hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, vertige.

Appareil digestif : constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, mal de dents.

Appareil auditif : acouphène.

Métabolisme et nutrition : diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie.

Appareil locomoteur : arthrite, arthropathie, myalgie, myopathie, douleurs squelettiques, troubles des tendons.

Hématologie : anémie, épistaxis.

Symptômes psychiatriques : dépression, impuissance, névrose.

Appareil reproducteur : symptômes de ménopause.

Mécanismes de résistance : otite.

Appareil respiratoire : laryngite.

Peau : eczéma, prurit, éruptions cutanées, problèmes cutanés, transpiration, (rarement) urticaire.

Appareil urinaire : anomalies urinaires, cystite.

Organe de la vue : conjonctivite.

Dans des études où on a administré des doses supérieures à 16 mg par jour, les manifestations indésirables suivantes ont été signalées à un taux supérieur à 1 %, mais à une fréquence à peu près égale ou supérieure à celle rapportée avec le placebo : douleurs thoraciques, sinusite,

arthralgie et albuminurie. Parmi les manifestations indésirables rapportées à un taux de 0,5 % ou plus parmi plus de 3200 patients traités partout dans le monde, mentionnons : fièvre, gastro-entérite, tachycardie, palpitations, taux accrus de créatinine phosphokinase, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, anxiété, somnolence, dyspnée et hématurie.

Insuffisance cardiaque

Les événements indésirables suivants se sont produits chez moins de 1 % des patients traités avec le candésartan cilexétil, mais chez au moins 2 patients et à une fréquence plus élevée dans le groupe candésartan cilexétil que dans le groupe placebo (CHARM-Alternative et CHARM-Added).

Peau et annexes cutanées : éruptions cutanées, prurit, oedème de Quincke.

Foie et voies biliaires : anomalies de la fonction hépatique.

Leucocytes et résistance : granulopénie, leucopénie.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques cliniques

Tests de laboratoire

Hypertension

Dans des essais cliniques contrôlés, des changements importants sur le plan clinique dans les paramètres de laboratoire habituels ont été rarement associés à l'administration candésartan cilexétil.

Tests de la fonction hépatique : Dans des essais cliniques contrôlés, des hausses des taux d'AST et d'ALT (> 3 fois la limite supérieure de la normale) se sont produites chez 0,3 et 0,5 % des patients traités avec candésartan cilexétil en monothérapie, comparativement à 0,2 et 0,4 % des patients qui ont pris le placebo.

Potassium sérique : Une légère hausse (hausse moyenne de 0,1 mEq/litre) a été observée chez des patients hypertendus traités avec candésartan cilexétil en monothérapie, mais cette hausse avait rarement une importance clinique.

Créatinine, azote uréique du sang et sodium : De faibles hausses de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ont été observées de façon peu fréquente, tout comme des réductions du sodium.

Hémoglobine et hématocrite : On a observé de légères baisses du taux d'hémoglobine et d'hématocrite (réductions moyennes d'environ 0,2 g/dl et 0,5 % de volume, respectivement) chez des patients traités avec candésartan cilexétil en monothérapie, mais ces baisses étaient rarement d'importance clinique. Une anémie, une leucopénie et une thrombocytopénie ont chacune été associées au retrait d'un patient dans des essais cliniques.

Hyperuricémie : Des cas d'hyperuricémie ont été rarement signalés (0,6 % des patients traités avec candésartan cilexétil et 0,5 % des patients ayant pris le placebo).

Insuffisance cardiaque

Des élévations des taux sériques de créatinine, de potassium et d'urée ainsi que des réductions de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont été observées.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

On a rapporté de rares cas d'œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue) chez des patients traités avec candésartan cilexétil.

Dans d'autres rapports de pharmacovigilance, on a observé des cas de troubles rénaux, y compris d'insuffisance rénale, chez des personnes âgées sensibles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux, Insuffisance rénale pour la définition de patients sensibles).

De même, on a rapporté de très rares cas d'anomalie de la fonction hépatique ou d'hépatite.

Parmi les manifestations indésirables signalées avec candésartan cilexétil, mais pour lesquelles il n'a pas été possible d'établir un lien causal, on compte de très rares cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Warfarine

L'administration d'une dose unique quotidienne de 16 mg de candésartan cilexétil, à l'état d'équilibre, n'a produit aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick chez des sujets stabilisés avec de la warfarine.

Digoxine

Un traitement d'association comprenant du candésartan cilexétil et de la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) ou de la concentration maximale (C_{max}) pour la digoxine en comparaison avec la digoxine administrée seule. De même, le traitement d'association n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la C_{max} pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétil administré seul.

Autres

Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été rapportée avec le glyburide, la nifédipine ou les contraceptifs oraux lorsque ces agents étaient administrés en concomitance avec le candésartan cilexétil à des volontaires sains. Bien qu'aucune interaction pertinente sur le plan clinique entre le candésartan et l'énalapril n'ait été signalée, l'exposition à ces deux médicaments s'est révélée plus importante chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Ces observations sont en accord avec la pharmacocinétique connue de ces deux composés.

Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du tableau 3 se fonde sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Diurétiques	EC	Les patients prenant des diurétiques, et particulièrement ceux dont le traitement a été entrepris récemment, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle au début du traitement avec candésartan cilexétel.	On peut réduire la possibilité d'une hypotension symptomatique produite par candésartan cilexétel en interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement avec candésartan cilexétel et/ou en réduisant la dose initiale de candésartan cilexétel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été identifiée avec les diurétiques thiazidiques chez des patients traités avec de l'hydrochlorothiazide à une dose allant jusqu'à 25 mg et candésartan cilexétel à une dose de 16 mg pendant 8 semaines.
Agents augmentant le potassium sérique	T	Candésartan cilexétel ralentit la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments de potassium ne doivent être administrés que dans les cas confirmés d'hypokaliémie; il faut alors surveiller fréquemment le taux de potassium sérique. Il faut faire preuve de circonspection dans l'emploi de substituts de sel contenant du potassium.
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec tout médicament qui favorise l'élimination de sodium, la clairance du lithium peut être réduite.	Il faut surveiller attentivement le taux sérique de lithium si des sels de lithium doivent être administrés.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir lorsqu'on administre en concomitance des ARA et des AINS, c.-à-d. inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs. Comme c'est le cas avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), l'emploi d'ARA et d'AINS en concomitance peut mener à un risque accru de détérioration de la fonction rénale, y compris la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë et à une hausse du taux sérique de potassium, surtout chez les patients présentant déjà une piètre fonction rénale.	Il faut procéder avec prudence lors de l'administration concomitante d'ARA et d'AINS, surtout chez les patients plus âgés et chez ceux ayant une carence volumique. On doit hydrater les patients de manière adéquate et envisager la surveillance de la fonction rénale après l'instauration du traitement et périodiquement par la suite.
Double blocage du système rénine-	EC	Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA).

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire d'ordre clinique
angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène		médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale. L'administration concomitante d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandée chez les autres patients étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = données théoriques

Interactions médicament-aliment

Sandoz Candesartan se prend avec ou sans aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de Sandoz Candesartan doit être individualisée.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Sandoz Candesartan doit être administré une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments

Hypertension

Avant d'entreprendre le traitement avec Sandoz Candesartan, il faut prendre en considération les traitements antihypertensifs récents, le degré d'hypertension, la restriction sodée et d'autres facteurs cliniques pertinents. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs utilisés en concomitance avec Sandoz Candesartan. La réponse de la tension artérielle est liée à la dose pour toute la gamme des doses de 4 à 32 mg.

La dose initiale recommandée de Sandoz Candesartan utilisé en monothérapie est de 16 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes totales de Sandoz Candesartan devraient varier entre 8 et 32 mg. Des doses supérieures à 32 mg n'ont pas semblé avoir un plus grand effet sur la réduction de la tension artérielle, et l'expérience avec de telles doses est relativement minime. L'effet antihypertensif est presque complet après 2 semaines de traitement, et la réduction maximale de la tension artérielle est généralement obtenue après 4 semaines. Chez les patients dont le volume intravasculaire pourrait être réduit (p. ex. des patients traités avec des diurétiques, surtout ceux présentant une insuffisance rénale), il faut envisager l'administration d'une dose plus faible. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec Sandoz Candesartan en monothérapie, on peut ajouter un diurétique thiazidique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Diurétiques).

Traitement diurétique concomitant

Chez les patients qui prennent des diurétiques, il faut entreprendre un traitement avec Sandoz Candesartan avec prudence, vu que ces patients peuvent présenter une carence volumique et pourraient donc être plus susceptibles de présenter de l'hypotension après le début d'un traitement antihypertensif additionnel.

Si possible, il faut interrompre la prise de tous les diurétiques 2 ou 3 jours avant le début du traitement avec Sandoz Candesartan, afin de réduire la possibilité d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hypotension). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement aux diurétiques, il faut administrer Sandoz Candesartan avec circonspection et surveiller étroitement la tension artérielle. La dose devra ensuite être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique chronique légère à modérée.

L'expérience auprès de patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase est limitée. Dans les cas d'insuffisance hépatique grave, il faut envisager d'entreprendre le traitement avec une dose initiale plus faible, soit 4 mg.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à grave, ou chez les patients qui doivent subir des dialyses, il faut envisager d'entreprendre le traitement avec une dose initiale plus faible, soit 4 mg.

Gériatrie (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés. Il ne faut cependant pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées et, par conséquent, la prudence est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du candésartan cilexétil chez les enfants restent à établir.

Insuffisance cardiaque

La dose initiale habituellement recommandée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque est de 4 mg une fois par jour. La dose cible de 32 mg une fois par jour est obtenue en doublant la dose à intervalles de 2 semaines environ, selon la tolérance du patient. Sandoz Candesartan peut être administré en concomitance avec d'autres agents utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, notamment les IECA, les β -bloquants, les diurétiques, la digoxine et/ou la spironolactone.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les patients âgés ou les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de Sandoz Candésartan et s'en rend compte moins de 12 heures après, il doit prendre la dose le plus tôt possible et revenir ensuite à l'horaire régulier. Toutefois, s'il s'est écoulé plus de 12 heures quand le patient se rend compte qu'il a oublié une dose, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais attendre jusqu'à l'heure prévue pour la prochaine dose.

Il ne faut jamais prendre une double dose de Sandoz Candésartan pour compenser les doses oubliées.

SURDOSAGE

Communiquez avec le centre antipoison de votre région pour connaître la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée.

Les données sur le surdosage chez l'humain sont limitées. Les manifestations les plus probables du surdosage sont l'hypotension, les étourdissements et la tachycardie; une bradycardie peut apparaître suite à la stimulation du réflexe parasympathique (vagal). On a noté dans les rapports de cas sur le surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétil) que les patients s'étaient bien rétablis.

Si une hypotension symptomatique apparaît, il faut entreprendre un traitement de soutien et surveiller les signes vitaux. On doit placer le patient en position couchée, les jambes surélevées. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, on augmentera le volume plasmatique par la perfusion d'une solution saline isotonique, par exemple. Il est également possible d'administrer des médicaments sympathomimétiques si les mesures décrites ci-dessus se révèlent inadéquates. Le candésartan cilexétil n'est pas éliminé du plasma lors de l'hémodialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Candésartan cilexétil s'oppose à l'angiotensine II en bloquant le récepteur de type un (AT_1) de l'angiotensine II. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système RAA; ses effets incluent la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption du sodium par le rein.

Le candésartan cilexétil, un promédicament, est rapidement converti en sa forme active, le candésartan, pendant son absorption à partir du tube digestif.

Le candésartan inhibe la vasoconstriction et la sécrétion de l'aldostérone produites par l'angiotensine II en empêchant de façon sélective la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT₁ dans bien des tissus, comme le muscle lisse vasculaire et la glande surrénale. Son action est donc indépendante des voies de formation de l'angiotensine II. On trouve aussi des récepteurs AT₂ dans bien des tissus, mais on ne leur connaît jusqu'à présent aucun rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. Le candésartan a une affinité beaucoup plus grande (> 10 000 fois) pour les récepteurs AT₁ que pour les récepteurs AT₂. Le solide lien entre le candésartan et le récepteur AT₁ est le résultat de sa forte liaison avec le récepteur et de sa lente dissociation de celui-ci.

Le candésartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), aussi appelée kininase II, enzyme qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et entraîne la dégradation de la bradykinine. Il ne se lie pas non plus aux autres récepteurs d'hormones ni aux canaux ioniques reconnus comme importants dans la régulation cardiovasculaire, et ne les bloque pas.

Pharmacodynamique

Le candésartan inhibe les effets vasopresseurs de l'angiotensine II en perfusion de façon proportionnelle à la dose. Après l'administration unique pendant une semaine de 8 mg de candésartan cilexétel, l'effet vasopresseur était inhibé d'environ 90 % au moment du pic (4 à 8 heures après la prise du médicament), et toujours d'environ 50 % après 24 heures.

Les concentrations plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II, et l'activité plasmatique de la rénine ont augmenté de façon proportionnelle à la dose après une administration unique et des administrations répétées de candésartan cilexétel à des sujets sains, à des patients hypertendus et à des patients présentant une insuffisance cardiaque. On a observé une diminution des concentrations plasmatiques de l'aldostérone après l'administration de 32 mg de candésartan cilexétel à des patients hypertendus.

Pharmacocinétique

Absorption : On a évalué que la biodisponibilité absolue du candésartan après une administration orale de candésartan cilexétel sous forme de comprimé était d'environ 15 %. Après l'ingestion d'un comprimé, la concentration sérique maximale (C_{max}) est atteinte en 3 à 4 heures. L'ingestion d'aliments n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du candésartan après l'administration de candésartan cilexétel.

Distribution : Le volume de distribution du candésartan est de 0,13 l/kg. Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %) et ne pénètre pas dans les globules rouges. La liaison protéique est uniforme à des concentrations plasmatiques de candésartan bien au-delà des valeurs atteintes avec les doses recommandées. On a démontré que le candésartan traverse la barrière hémato-encéphalique chez le rat. On a aussi démontré, chez le rat, que le candésartan traverse la barrière placentaire et qu'il se distribue chez le fœtus.

Métabolisme : Le candésartan cilexétel est rapidement et entièrement bioactivé en candésartan par hydrolyse d'un groupement ester pendant son absorption dans le tube digestif. Il subit un léger métabolisme dans le foie (O-dééthylation) qui le transforme en métabolite inactif. Des études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 participe à la biotransformation du candésartan en son métabolite inactif. Selon les données *in vitro*, on ne

s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4 du cytochrome P450.

Élimination : La clairance plasmatique totale du candésartan est de 0,37 ml/min/kg, et la clairance rénale est de 0,19 ml/min/kg. Le candésartan est principalement excrété intact dans l'urine et les fèces (dans la bile).

Lorsque le candésartan cilexétel est administré par voie orale, environ 26 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan. Après une dose orale de candésartan cilexétel marqué au ^{14}C , environ 33 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 67 % dans les fèces.

Après une dose intraveineuse de candésartan marqué au ^{14}C , environ 59 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 36 % dans les fèces. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du candésartan. La demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 32 mg sont linéaires, que ce soit après une administration unique ou après des prises répétées. Il n'y a aucune accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif après des administrations quotidiennes répétées.

Population et états pathologiques particuliers

Gériatrie : La concentration plasmatique de candésartan était plus élevée chez les personnes âgées (≥ 65 ans) (la C_{\max} était plus élevée d'environ 50 %, et l'ASC, d'environ 80 %) par rapport à des sujets plus jeunes ayant reçu la même dose. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan étaient linéaires chez les personnes âgées, et il n'y a pas d'accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif chez ces sujets après des administrations quotidiennes répétées.

Sexe : Aucune différence liée au sexe n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du candésartan.

Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, on a noté une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du candésartan. Il n'y a eu aucune accumulation de médicament dans le plasma chez ces patients. Dans un très petit groupe de patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave, les valeurs de la C_{\max} et de l'ASC ont augmenté jusqu'à cinq fois, après la prise d'une dose unique de 16 mg de candésartan (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ($\text{Cl}_{\text{créat}}$ de 31 à 60 ml/min/1,73 m²), la C_{\max} et l'ASC du candésartan ont augmenté de 40 à 60 % et de 50 à 90 %, respectivement, pendant des administrations répétées, mais la $t_{1/2}$ n'a pas changé, en comparaison avec des patients dont la fonction rénale était normale ($\text{Cl}_{\text{créat}} > 60$ l/min/1,73 m²). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les hausses de la C_{\max} et de l'ASC chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($\text{Cl}_{\text{créat}}$ de 15 à 30 ml/min/1,73 m²) étaient de 40 à 60 % et de

110 %, respectivement. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan était à peu près doublée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et ces changements ont entraîné une certaine accumulation dans le plasma. La pharmacocinétique du candésartan chez les patients sous hémodialyse était semblable à celle observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Les comprimés de Sandoz Candesartan sont préparés pour une administration par voie orale et sont offerts en comprimés de 32 mg selon les descriptions suivantes:

Les comprimés de Sandoz Candesartan de 32 mg sont de couleur rose, ronds, biconvexes et sécables, portant l'inscription « CD » d'un côté et « ∞ », de l'autre.

32

Composition

Chaque comprimé de Sandoz Candesartan renferme du candésartan cilexétel à raison de 32 mg comme ingrédient actif.

Chacun des comprimés renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : carboxyméthylcellulose de calcium, amidon de maïs, hydroxypropyl cellulose, oxyde de fer, lactose, stéarate de magnésium et acide stéarique.

Conditionnement

Les comprimés de Sandoz Candesartan de 32 mg sont offerts en flacons de PEHD de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées en dose unitaire contenant 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

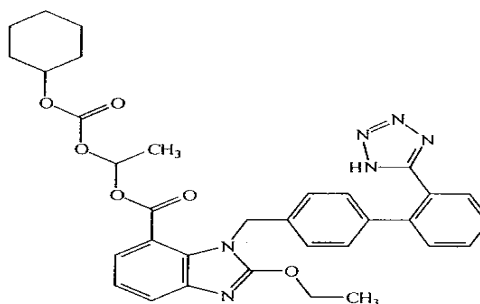
Dénomination commune : Candésartan cilexétel

Nom chimique : (±)-1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)éthyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

Formule moléculaire : C₃₃H₃₄N₆O₆

Masse moléculaire : 610,67 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Le candésartan cilexétel est une poudre blanche ou blanchâtre. Sa solubilité dans l'alcool benzylique est de 205 g/litre et sa solubilité dans l'eau est $< 5 \times 10^{-5}$ g/litre.

Point de fusion :

163 °C avec décomposition.

Coefficient de partage :

pH de la couche aqueuse	Coefficient de partage (K à 20 °C)	
	Éther éthylique	1-octanol
1,1	> 1 000	> 1 000
6,9	> 1 000	> 1 000
8,9	141	> 1 000

$K = \frac{\text{Concentration du candésartan cilexétel dans la couche organique}}{\text{Concentration du candésartan cilexétel dans la couche aqueuse}}$

ESSAIS CLINIQUES

Essais comparatifs de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité à l'insu, à dose unique, en croisée et répartition aléatoire, en deux périodes et deux séquences entre les comprimés de 4 mg de candésartan cilexétel et d'Atacand[®] (candésartan cilexétel) d'AstraZeneca Canada inc. a été menée auprès de 28 hommes et femmes volontaires en bonne santé à jeun. Le tableau ci-dessous résume les données de biodisponibilité pour les 26 patients qui ont terminé l'étude.

Candésartan cilexétel (1 x 4 mg) Données mesurées non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test*	Référence †	Rapport de moyennes géométriques (%)‡	Intervalle de confiance à 90 %‡
ASC _T (ng·h/ml)	308,66 318,63 (24,7)	331,10 338,21 (20,7)	93,22	85,52-101,61
ASC _∞ (ng·h/ml)	329,20 338,56 (23,4)	349,97 357,32 (20,5)	94,06	86,88-101,84
C _{max} (ng/ml)	34,20 35,56 (27,0)	37,59 38,95 (26,5)	90,97	82,01-100,90
T _{max} [§] (h)	4,00 (3,00-6,00)	4,50 (2,50-6,00)		
T _{1/2} [†] (h)	9,19 (25,6)	9,10 (24,6)		

* Produit mis à l'essai : comprimés de 4 mg de candésartan cilexétel

† Produit de référence canadien : Atacand^{MD} (comprimés de 4 mg de candésartan cilexétel) (AstraZeneca Canada Inc.) acheté au Canada

§ Exprimé uniquement comme la médiane (fourchette)

† Indiqué comme la moyenne arithmétique (CV %) seulement

‡ Calculé sur la base d'une estimation du moindre carré

Une étude comparative de biodisponibilité à l'insu, à dose unique, en croisée et répartition aléatoire, en deux périodes et deux séquences entre les comprimés de 32 mg de candésartan cilexétel et d'Atacand^{MD} (candésartan cilexétel) d'AstraZeneca Canada inc. a été menée auprès de 40 hommes et femmes volontaires en bonne santé à jeun. Le tableau ci-dessous résume les données de biodisponibilité pour les 36 patients qui ont terminé l'étude.

Candésartan cilexétel (1 x 32 mg) Données mesurées non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport de moyennes géométriques (%) [‡]	Intervalle de confiance à 90 % [‡]
ASC _T (ng·h/ml)	2208,97 2311,81 (29,3)	2490,47 2615,87 (30,7)	88,70	83,20-94,56
ASC _∞ (ng·h/ml)	2364,51 2482,20 (30,0)	2645,98 2781,10 (30,3)	89,36	83,59-95,53
C _{max} (ng/ml)	172,29 187,21 (37,7)	213,72 231,89 (40,0)	80,61	73,63-88,25
T _{max} [§] (h)	5,00 (2,50-10,00)	4,50 (2,03-8,00)		
T _{1/2} [†] (h)	12,38 (39,4)	12,66 (44,2)		

* Produit mis à l'essai : comprimés de 4 mg de candésartan cilexétel

[†] Produit de référence canadien : Atacand^{MD} (comprimés de 32 mg de candésartan cilexétel) (AstraZeneca Canada Inc.) acheté au Canada

[§] Exprimé uniquement comme la médiane (fourchette)

[†] Indiqué comme la moyenne arithmétique (CV %) seulement

[‡] Calculé sur la base d'une estimation du moindre carré

Hypertension

Candésartan cilexétel a entraîné une réduction de la tension artérielle proportionnelle à la dose. La résistance périphérique générale a été réduite, alors que la fréquence cardiaque, le volume systolique et le débit cardiaque n'étaient pas modifiés de façon significative. On n'a observé aucune hypotension liée à la première dose pendant les essais cliniques contrôlés avec candésartan cilexétel.

L'effet antihypertensif observé était presque complet après 2 semaines de traitement et complet après 4 semaines. La posologie unique quotidienne a permis de maintenir l'effet antihypertensif pendant 24 heures, et les rapports creux/pic de l'effet antihypertensif étaient généralement supérieurs à 80 %. Lorsqu'on l'a ajouté à de l'hydrochlorothiazide, le candésartan cilexétel a produit un effet antihypertensif additionnel.

L'effet antihypertensif s'est révélé semblable chez les hommes et les femmes et chez les patients de plus ou de moins de 65 ans. Le candésartan a réduit la tension artérielle de façon efficace peu

importe la race, même si l'effet était légèrement inférieur chez les Noirs (une population affichant généralement de faibles taux de rénine) que chez les Blancs.

Dans des études à long terme d'une durée allant jusqu'à un an, l'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétil s'est maintenue, et aucun effet rebond n'a été observé après un arrêt brusque du traitement.

Candésartan cilexétil a réduit l'excrétion urinaire d'albumine chez des patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension et de microalbuminurie. Dans une étude de 12 semaines menée auprès de 161 patients atteints d'hypertension légère et de diabète de type 2, candésartan cilexétil n'a eu aucun effet sur l'HbA_{1c} moyenne à des doses allant de 8 à 16 mg.

Comparaison

L'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétil et celle du losartan potassique ont été comparées à leur dose unique quotidienne maximale respective, soit 32 mg et 100 mg, chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée. Le candésartan cilexétil a réduit en moyenne la tension artérielle systolique et diastolique de 2 à 3 mm de Hg de plus que le losartan potassique lorsque les mesures étaient prises pendant les pics ou les creux. Les deux agents ont été bien tolérés.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'administration de candésartan cilexétil a entraîné une augmentation liée à la dose de l'activité de la rénine plasmatique et de la concentration plasmatique d'angiotensine II ainsi qu'une diminution du taux d'aldostérone.

Les effets du candésartan cilexétil sur la mortalité et les hospitalisations pour ICC ont été évalués dans deux études, CHARM-Alternative et CHARM-Added. Ces études multinationales, à double insu et contrôlées par placebo ont été menées chez des patients présentant une ICC de classe II à IV selon la classification de la NYHA. Dans chacune de ces études, seulement 3 % des patients présentaient une ICC de classe IV à l'inclusion. CHARM-Alternative (n = 2028) a été menée chez des patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≤ 40 % qui n'étaient pas traités par un IECA en raison d'une intolérance. CHARM-Added (n = 2548) a été mené chez des patients ayant une FEVG ≤ 40 % qui toléraient les IECA et traités avec ces agents. Dans les deux études, les patients ont été randomisés pour prendre soit un placebo, soit du candésartan cilexétil comme ajout à un traitement standard. La dose de candésartan cilexétil est passée de 4 mg ou de 8 mg une fois par jour à 32 mg une fois par jour (moyenne de 23 mg) ou à la dose tolérée la plus élevée. Les patients ont été suivis pendant une durée allant jusqu'à 4 ans (médiane de 40 mois). Le traitement standard comprenait : diurétiques, β-bloquants, IECA, digoxine et spironolactone.

Le critère d'évaluation composite primaire, soit la mortalité cardiovasculaire ou la première hospitalisation pour ICC, a été significativement réduit avec le candésartan cilexétil comparativement au placebo dans CHARM-Alternative (risque relatif exprimé en hazard ratio (HR) : 0,77; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,67-0,89; p < 0,001) et CHARM-Added (HR : 0,85; IC à 95 % : 0,75-0,96; p = 0,011). Ces données correspondent à une réduction du risque relatif de 23 % et de 15 %, respectivement.

Tableau 4 CHARM-Alternative : Critère d'évaluation primaire et ses composantes

Critère d'évaluation (délai avant le premier événement)	candésartan cilexétel (n=1013)	Placebo (n=1015)	Risque relatif (hazard ratio) (IC à 95 %)	Valeur p (logrank)	Réduction du risque relatif	Réduction du risque absolu
Mortalité cardiovasculaire (CV) ou hospitalisation pour ICC	334	406	0.77 (0.67-0.89)	<0.001	23%	7.0%
Mortalité CV	219	252	0.85 (0.71-1.02)	0.072	15%	3.2%
Hospitalisation pour ICC	207	286	0.68 (0.57-0.81)	<0.001	32%	7.7%

NOTE : Dans CHARM-Alternative, il a fallu traiter 14 patients pendant toute la durée de l'étude (durée médiane de 34 mois) pour prévenir le décès d'un patient dû à un événement cardiovasculaire ou son hospitalisation pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Tableau 5 CHARM-Added : Critère d'évaluation primaire et ses composantes

Critère d'évaluation (délai avant le premier événement)	candésartan cilexétel (n=1276)	Placebo (n=1272)	Risque relatif IC à 95 %)	Valeur p (logrank)	Réduction du risque relatif	Réduction du risque absolu
Mortalité CV ou hospitalisation pour ICC	483	538	0.85 (0.75-0.96)	0.011	15%	4.4%
Mortalité CV	302	347	0.84 (0.72-0.98)	0.029	16%	3.6%
Critère d'évaluation (délai avant le premier événement)	candésartan cilexétel (n=1276)	Placebo (n=1272)	Risque relatif IC à 95 %)	Valeur p (logrank)	Réduction du risque relatif	Réduction du risque absolu
Hospitalisation pour ICC	309	356	0.83 (0.71-0.96)	0.013	17%	3.8%

NOTE : Dans CHARM-Added, il a fallu traiter 23 patients pendant toute la durée de l'étude (durée médiane de 41 mois) pour prévenir le décès d'un patient dû à un événement cardiovasculaire ou l'hospitalisation d'un patient pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Le critère d'évaluation composite secondaire, soit la mortalité toutes causes confondues ou la première hospitalisation pour ICC, a été significativement réduit avec le candésartan cilexétel dans CHARM-Alternative (HR : 0,80; IC à 95 % : 0,70-0,92; p = 0,001) et CHARM-Added (HR : 0,87; IC à 95 % : 0,78-0,98; p = 0,021). Ces données correspondent à une réduction du risque relatif de 20 % et de 13 %, respectivement.

Dans CHARM-Alternative et CHARM-Added, le traitement avec le candésartan cilexétel a mené à une amélioration de la classe fonctionnelle de la NYHA (p = 0,008 et p = 0,020, respectivement).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Dans des bandes aortiques de lapins isolées de forme hélicoïdale, le candésartan à une concentration de 3×10^{-11} à 10^{-9} mol a réduit la réponse contractile maximale produite par l'angiotensine II. Le candésartan à une concentration de 1 nmol a complètement inhibé la réponse à l'angiotensine II à une concentration de 10^{-10} à 10^{-7} mol, une concentration d'angiotensine II qui produit une pleine courbe de réponse en fonction de la concentration en l'absence de candésartan. Le taux de dissociation de la liaison du candésartan marqué au ^3H des membranes de cortex surrénalien de bovin, *in vitro*, était 5 fois plus lent ($t_{1/2} = 66$ min) que la dissociation de la liaison de l'angiotensine II marquée au ^{125}I ($t_{1/2} = 12$ min).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 6 : Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèce	Sexe	Valeurs de DL ₅₀
Intrapéritonéale	Souris	Femelle	891
		Mâle	807
Intrapéritonéale	Rat	Femelle	1210
		Mâle	940
Intraveineuse	Souris	Femelle	1170
		Mâle	1120
Intraveineuse	Rat	Femelle	1550
		Mâle	1350
Étude sur l'administration orale du métabolite actif (candésartan) et de substances connexes	Souris	Femelle Mâle	> 2000 mg/kg pour toutes les substances testées
Orale	Souris	Femelle	>2000 mg/kg
		Mâle	
Orale	Rat	Femelle	> 2000 mg/kg
		Mâle	
Orale	Chien	Mâle	> 2000 mg/kg
Orale (étude de 4 semaines)	Singe	Femelle	> 60 mg/kg
		Mâle	

Toxicité chronique

Le potentiel de toxicité du candésartan cilexétel a été étudié dans une série d'essais sur la toxicité après l'administration orale de doses répétées pendant une période allant jusqu'à 26 semaines chez

le rat et un an chez le chien. On a conclu que les niveaux posologiques « sans effet toxique » étaient de 10 mg/kg/jour chez le rat et de 20 mg/kg/jour chez le chien.

Tableau 7 : Toxicité après administration répétée de doses orales

Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Résultats
Rat/F344	4 M + 4 F	4 semaines par voie alimentaire	0 600 2000 6000	Réduction de la consommation alimentaire chez la F sous 2000 mg et chez les M+F sous 6000 mg. Hausse N ₂ uréique chez le M à ≥ 600 mg, et chez la F sous 6000 mg. Réduction de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine sous ≥ 2000 mg. Hématopoïèse extra-médullaire de la rate chez tous les mâles, hypocellularité de la moelle osseuse chez 2 F et ulcère/érosion gastrique chez 2 F recevant 6000 mg. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires du rein et atrophie de la zone glomérulée de la surrénale dans tous les groupes traités — réponses pharmacologiques prévues. « Pas d'effet toxique » : 2000 mg/kg/jour
Rat/F344	10 M + 10 F	13 semaines par voie alimentaire	0 300 1000 3000	Aucun décès. Inhibition du gain de poids corporel chez le M sous ≥ 1000 mg. Légère réduction de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine chez la F recevant 300 mg et les M+F sous ≥ 1000 mg. Hausse du phosphore inorganique dans tous les groupes de M, réduction des triglycérides (M sous ≥ 1000 mg) et hausse du cholestérol (M sous 3000 mg).
Rat/F344/Jcl	10 M + 10 F	26 semaines par voie orale	0 1 10 100 1000	Aucun décès lié au traitement, aucune anomalie, aucun signe clinique à l'ophtalmoscopie et à l'analyse d'urine. Réduction du gain de poids corporel et de la prise d'aliments (M sous 1000 mg, semaine 25). Hausse de la consommation d'eau et du débit urinaire (M sous 100-1000 mg). Réduction des paramètres érythrocytaires (M sous 10-1000 mg; F sous 100-1000 mg). Réduction de la masse cardiaque chez tous sauf le M sous 1 mg. Hausse du rapport poids rénal/poids corporel chez le M sous ≥ 10 mg, et chez la F sous ≥ 100 mg. Chez le M sous 1000 mg, hausse du poids des surrénales, réduction du poids du thymus. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires et prolifération de l'intima des artères périlobulaires des reins chez les M+F sous 10-1000 mg. Légère hausse des érosions gastriques chez les M+F sous 1000 mg. « Pas d'effet toxique » : 10 mg/kg/jour.

Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Résultats
Rat/F344/Jcl	10 M + 10 F	Étude de 2 semaines sur le candésartan cilexétel et les substances connexes, par voie orale	300 (283,2 mg [candésartan cilexétel] + 16,8 mg [substances connexes])	Aucun effet des substances connexes sur les variations causées par le candésartan cilexétel seul. Aucun effet toxique causé par les substances connexes.
Chien/beagle	3 M + 3 F	29-31 jours par gavage oral	0 20 100 300	Aucun décès pendant la prise du médicament. Réduction des paramètres érythrocytaires chez 1 F sous 100 mg et 1 F sous 300 mg. Foyer rouge foncé dans la muqueuse gastrique chez 1 F sous 300 mg. Régénérescence de l'épithélium tubulaire et dilatation des tubules rénaux chez 1 F sous 100 mg et 2 F sous 300 mg. Infiltration des cellules mononucléaires dans le rein chez 2 F sous 100 mg et 2 F sous 300 mg). Érosion de la muqueuse gastrique chez 1 F sous 300 mg. Aucune anomalie testiculaire. « Pas d'effet toxique » : 20 mg/kg/jour
Chien/beagle	4 M + 4 F	26 semaines par voie orale	0 4 20 100	Inhibition du gain de poids corporel et réduction des paramètres érythrocytaires chez la F sous 100 mg. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires à toutes les doses. Taux plasmatiques de candésartan cilexétel proportionnels à la dose.
Chien/beagle	4 M + 4 F	52 semaines par voie orale	0 4 20 100 300	Pas de signes cliniques ni d'effets sur poids corporel, la consommation alimentaire, les paramètres physiologiques, le débit urinaire, la consommation d'eau, les paramètres hématologiques, la coagulation ou la masse des viscères. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires à toutes les doses. Hausse de la régénérescence des tubules rénaux sous 100-300 mg. Taux plasmatiques de candésartan cilexétel et de métabolite M II proportionnels à la dose. « Pas d'effet toxique » : 20 mg/kg/jour chez le chien.

Études de reproduction

Dans des études sur la fertilité de rats mâles et femelles, aucun effet indésirable n'a été noté sur les organes reproducteurs. Les résultats concernant la capacité d'accouplement, la fertilité et la nécropsie n'étaient pas modifiés par le traitement de mâles avec du candésartan cilexétel à 0-300 mg/kg/jour pendant une période allant de neuf semaines avant l'accouplement jusqu'au jour précédant la nécropsie, et des résultats semblables ont été observés chez les femelles traitées de la deuxième semaine avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la gestation. Les fœtus n'ont présenté aucune anomalie liée au traitement quant à la mortalité, au poids, au rapport des sexes, au placenta et à l'examen externe, viscéral et squelettique.

Pouvoir mutagène

Des études *in vitro* (pouvoir mutagène bactérien, mutation génétique dans les cellules de mammifère [souris]), et des tests cytogéniques (cellules pulmonaires de hamsters) ont montré que le

candésartan cilexétil n'a aucune activité mutagène dans ces systèmes. Une étude aux doses supérieures des métabolites du candésartan (2,5 et 5 mmol dans la série des traitements de 24 heures, et 1,25 et 2,5 mmol dans la série des traitements de 48 heures) a semblé indiquer une activité clastogène par l'intermédiaire d'une cytotoxicité comme mécanisme pour les effets observés d'aberrations chromosomiques de type rupture. Des études *in vivo* (test du micronoyau chez la souris et test de la synthèse d'ADN non programmée chez le rat) indiquent que le candésartan cilexétil et ses métabolites n'ont aucun pouvoir mutagène ou clastogène.

Pouvoir cancérogène

Le pouvoir cancérogène du candésartan cilexétil a été étudié chez le rat après ingestion avec des aliments pendant 24 mois à des doses de 100, de 300 et de 1 000 mg/kg/jour (50 mâles et 50 femelles par groupe). Aucune modification du profil tumoral n'a été observée. Une étude de deux ans où le candésartan cilexétil était administré par gavage oral chez la souris a été menée avec des doses quotidiennes de 3, de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour. Aucune modification n'a été notée dans le profil tumoral.

RÉFÉRENCES

Bell TP, DeQuattro V, Lasseter KC, Ruff D, Hardison JD, Cushing D, Kezer AE, Michelson EL. Effective dose range of candesartan cilexetil for systemic hypertension. *Am J of Cardiology* 1999; 83: 272-275.

Delacrétaç E, Nussberger J, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR. Characterization of the angiotensin II receptor antagonist TCV-116 in healthy volunteers. *Hypertension* 1995; 25: 14-21.

Gradman AH, Lewin A, Bowling BT, Tonkon M, Deedwania PC, Kezer AE, Hardison JD, Cushing DJ, Michelson EL. Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. *Heart Disease* 1999; 1: 52-57.

Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM- Alternative trial. *The Lancet* 2003; 362 (9386): 772-776.

Malerczyk C, Fuchs B, Belz GG, Roll S, Butzer R, Breithaupt-Grogler, Herrmann V, Magin SG, Högemann A, Voith B, Mutschler E. Angiotensin II antagonism and plasma radioreceptor-kinetics of candesartan in man. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 567-573.

McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *The Lancet* 2003; 362 (9386): 767-771.

Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Medical Journal* 2000; 321: 1440-1444.

Weinberg MS, Weinberg AJ, Cord R, Zappe DH. The effects of high-dose angiotensin II receptor blockade beyond maximal recommended doses in reducing urinary protein excretion. *JRAAS* 2001; 2 (Supp 1): S196-S198.

Weir MR, Weber MA, Neutel JM, Vendetti J, Michelson EL, Wang RY. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. *Am J of Hypertension* 2001; 14: 567-572.

Monographie de produit d'Atacand[®] (candesartan cilexetil), 4 mg, 8 mg, 16 mg and 32 mg tablets. AstraZeneca Canada Inc., Mississauga, Ontario, Canada. Numéro de contrôle de la préparation 165654. Date de la révision : 10 septembre 2013.

Monographie de produit de *CO CANDESARTAN*[®] (candesartan cilexetil), 4 mg, 8 mg, 16 mg and
Sandoz Candesartan

32 mg tablets. Cobalt Pharmaceuticals Company. Numéro de contrôle de la préparation : 169704.
Date de la révision : 20 novembre 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr Sandoz Candésartan

Comprimés de candésartan cilexétel

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du Sandoz Candésartan et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du Sandoz Candésartan. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Candésartan est utilisé pour traiter l'hypertension (haute pression).

Il est possible que vous n'ayez aucun signe d'hypertension, mais il est important de prendre Sandoz Candésartan selon les directives de votre médecin. Une hypertension qui n'est pas traitée peut causer des dommages à des organes vitaux comme le cœur ou les reins. Elle peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance rénale ou la cécité.

Sandoz Candésartan peut également être utilisé pour traiter une affection appelée insuffisance cardiaque, où le cœur ne pompe pas le sang dans l'organisme aussi efficacement qu'il le devrait.

Il est important de prendre Sandoz Candésartan en suivant les directives de votre médecin.

Les effets de ce médicament :

Sandoz Candésartan est le nom commercial du candésartan cilexétel qui appartient au groupe de médicaments appelés « antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ». Il agit surtout en relâchant les artères, ce qui facilite la circulation du sang et par conséquent, abaisse la pression sanguine.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Sandoz Candésartan :

- si vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez®) et que vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins.
- si vous êtes allergique à des substances « non médicinales » présentes dans les comprimés Sandoz Candésartan (voir Ingrédients non médicinaux);
- si vous avez eu une mauvaise réaction, ou une réaction anormale ou allergique au candésartan cilexétel.

Ingrédient médicinal :

Candésartan cilexétel.

Ingrédients non médicinaux :

La plupart des médicaments contiennent des substances autres que leur ingrédient actif. Ces substances sont nécessaires pour que les médicaments soient présentés sous une forme facile à avaler. Consultez votre médecin si vous pensez être allergique à l'une des substances suivantes (par ordre alphabétique) : carboxyméthylcellulose de calcium, amidon de maïs, hydroxypropyl cellulose, oxyde de fer (sauf dans les comprimés de 4 mg), lactose, stéarate de magnésium et acide stéarique.

Formes posologiques :

Sandoz Candésartan est offert en comprimés à 32 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Sandoz Candésartan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez Sandoz Candésartan, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin.

Avant d'utiliser Sandoz Candésartan, parlez à votre médecin, infirmière ou pharmacien :

- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou si vous allaitez;
Prendre Sandoz Candésartan pendant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé et même causer sa mort. Ce médicament ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous planifiez devenir enceinte pendant votre traitement avec Sandoz Candésartan, communiquez immédiatement avec votre médecin. Il est possible que Sandoz Candésartan passe dans le lait maternel. Consultez votre médecin si vous voulez prendre Sandoz Candésartan pendant que vous allaitez.
- si vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez®, pour abaisser la tension artérielle. Son association avec Sandoz Candésartan n'est pas recommandée.
- si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). On reconnaît les IECA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par « PRIL ».
- tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou avez eus dans le passé, y compris les problèmes cardiaques, hépatiques ou rénaux;
- si vous prenez des diurétiques (pilules favorisant l'élimination de l'eau) ou suivez un régime à teneur réduite en sel;
- si vous êtes sous dialyse;
- si vous avez des vomissements ou de la diarrhée.

Le traitement de l'hypertension peut causer des étourdissements ou de la lassitude chez certains patients.

Assurez-vous que vous n'éprouvez pas ces effets avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Si vous prenez actuellement Sandoz Candesartan et que votre médecin ou votre dentiste doit effectuer une opération, assurez-vous, avant de recevoir l'anesthésique, de lui mentionner tous les médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de commencer à prendre Sandoz Candesartan, mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance. Si vous consultez plus d'un médecin, informez chacun d'eux de tous les médicaments que vous prenez.

Les médicaments qui peuvent interagir avec Sandoz Candesartan sont :

- autres médicaments pour réduire la tension artérielle, y compris les diurétiques (pilules favorisant l'élimination de l'eau), produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium ou substituts de sel contenant du potassium;
- lithium;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'aspirine, l'acétaminophène et l'ibuprofène. On utilise les AINS pour diminuer la douleur, la fièvre et l'inflammation.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

N'oubliez pas que vous pouvez ne remarquer aucun signe d'hypertension. **Par conséquent, il est important de prendre Sandoz Candesartan même si vous vous sentez bien.** Votre organisme a besoin d'une quantité constante de médicament pour maîtriser la tension artérielle. **N'arrêtez pas de vous-même un traitement avec Sandoz Candesartan.**

Dose habituelle :

Prenez Sandoz Candesartan exactement selon les directives du médecin. Ne sautez pas de doses ou ne prenez pas de doses supplémentaires à moins d'instructions contraires du médecin. Si les instructions ne vous semblent pas claires, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La posologie de Sandoz Candesartan est personnalisée.

Sandoz Candesartan n'est pas pour les enfants de moins de 18 ans.

Essayez de prendre Sandoz Candesartan à un moment où vous faites quelque chose de régulier, par exemple, au lever ou au petit déjeuner. Cela vous aidera à ne pas oublier de doses.

On peut prendre Sandoz Candesartan avec des aliments ou à jeun, mais on doit le prendre de la même façon chaque jour.

Avalez les comprimés de Sandoz Candesartan avec un verre d'eau.

Il faut prendre de Sandoz Candesartan une fois par jour. Si votre médecin vous a prescrit 2 comprimés par jour, il faut les prendre au même moment, à moins d'indication contraire.

Sandoz Candesartan est offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées en dose unitaire contenant 30 comprimés.

N'oubliez pas d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant d'avoir pris tous les comprimés.

L'emballage est conçu pour protéger chaque comprimé. Si, en ouvrant l'emballage, vous remarquez que la pellicule de plastique et/ou la feuille d'aluminium sont endommagées au point d'exposer un comprimé, demandez au pharmacien d'inspecter l'emballage.

Ne transférez pas les comprimés Sandoz Candesartan dans un autre contenant. Pour protéger vos comprimés Sandoz Candesartan, gardez-les dans l'emballage d'origine.

Surdosage:

En cas de surdosage médicamenteux, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de Sandoz Candesartan et vous en rendez compte moins de 12 heures après, prenez la dose habituelle le plus tôt possible. Revenez ensuite à l'horaire régulier. Mais s'il s'est écoulé plus de 12 heures quand vous vous rendez compte que vous avez sauté une dose, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez jusqu'à l'heure prévue pour la prochaine dose.

Ne prenez jamais une double dose de Sandoz Candesartan pour compenser les doses oubliées. Si vous ne savez pas quoi faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de son effet régulateur sur la pression sanguine, Sandoz Candesartan, comme tout médicament, peut aussi causer des effets secondaires. Ces effets secondaires sont habituellement légers et devraient disparaître à mesure que l'organisme s'habitue à Sandoz Candesartan. Consultez votre médecin si vous souffrez d'un de ces effets ou si vous avez d'autres symptômes inhabituels ou inattendus.

Effets secondaires fréquents (effets pouvant se produire chez 1 % ou plus des patients, mais chez moins de 10 %) :

- Étourdissements

- Maux de tête
- Symptômes du rhume
- Détérioration de la fonction rénale (en particulier chez les patients qui ont des troubles rénaux existants ou une insuffisance cardiaque)
- Tension artérielle anormalement basse (en particulier chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque)
- Taux élevé de potassium dans le sang (en particulier chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque)
- Douleurs au dos

Effets secondaires rares (effets pouvant se produire chez 0,01 % à 1 % des patients) :

- Évanouissements

Effets secondaires très rares (effets pouvant se produire chez moins de 0,01 % des patients) :

- Changements dans le fonctionnement du foie, y compris une inflammation du foie

Des effets secondaires comme la douleur musculaire, la faiblesse musculaire, l'inflammation musculaire et la rhabdomyolyse (maladie atrophiante des muscles), qui entraîne dans de rares cas une insuffisance rénale, ont été signalés à l'emploi des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, classe de médicaments à laquelle appartient Sandoz Candesartan.

Il se peut qu'à l'occasion, des échantillons sanguins soient prélevés pour vérifier si Sandoz Candesartan a un effet sur votre sang ou vos reins.

Les médicaments ne produisent pas les mêmes effets chez tous les gens. Si d'autres personnes ont ressenti des effets secondaires, cela ne veut pas dire que vous en aurez aussi. Décrivez à votre médecin ou à votre pharmacien comment vous vous sentez quand vous prenez Sandoz Candesartan. **N'arrêtez pas de vous-même un traitement avec Sandoz Candesartan.**

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et présentez-vous immédiatement à l'urgence pour des soins médicaux	
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
Rare	Réactions allergiques : enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, éruption cutanée ou autres réactions cutanées			X
	Jaunisse (jaunissement de la peau et/ou des yeux)			X
	Douleur musculaire inexplicite, sensibilité ou faiblesse musculaires, faiblesse générale		X	
	Urine brunâtre/foncée		X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Candesartan, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 et 30 °C.

- Bien que les comprimés Sandoz Candesartan soient protégés par la plaquette alvéolée, il est préférable de conserver l'emballage à température ambiante normale et dans un endroit sec. Ne gardez pas Sandoz Candesartan dans la salle de bain.
- **Gardez Sandoz Candesartan hors de la vue et de la portée des enfants.** Ne prenez jamais de

médicaments en présence de jeunes enfants, car ils pourraient décider de vous imiter.

Rasilez[®] est une marque de commerce enregistrée de Novartis AG.

- On ne doit pas conserver ni utiliser Sandoz Candesartan après la date limite indiquée sur l'emballage. Tous les médicaments inutilisés dont vous n'aurez plus besoin doivent être jetés en prenant les précautions d'usage. Demandez conseil à votre pharmacien sur ce point.

DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable que vous soupçonnez être associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, au numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

L'étiquette affranchie, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ces On peut trouver les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

Sandoz Canada Inc., au 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :
145, Jules-Léger
Boucherville, (QC), Canada
J4B 7K8

ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 21 janvier 2014