

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## <sup>Pr</sup>TEVA-CANDESARTAN

Comprimés de candésartan cilexétil

à 8 mg, 16 mg et 32 mg

Antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Date de révision :  
Le 2 mai 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 194121

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....</b>	<b>3</b>
<b>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....</b>	<b>3</b>
<b>CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>9</b>
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>15</b>
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>17</b>
<b>SURDOSAGE.....</b>	<b>20</b>
<b>MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>20</b>
<b>CONSERVATION ET STABILITÉ .....</b>	<b>23</b>
<b>FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>23</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>25</b>
<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>26</b>
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....</b>	<b>29</b>
<b>TOXICOLOGIE.....</b>	<b>29</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>36</b>

# PrTEVA-CANDESARTAN

Comprimés de candésartan cilexétel

à 8 mg, 16 mg et 32 mg

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 8 mg, 16 mg et 32 mg	Amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose calcique, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge, poloxamère 188, povidone et stéarate de magnésium.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-CANDESARTAN (candésartan cilexétel) est indiqué dans les cas suivants :

- Hypertension
  - Traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.
  - TEVA-CANDESARTAN peut être administré seul ou en concomitance avec des diurétiques thiazidiques.
  - L'efficacité et l'innocuité d'un traitement concomitant par TEVA-CANDESARTAN et des antagonistes du calcium n'ont pas été établies.
- Insuffisance cardiaque
  - Traitement de l'insuffisance cardiaque de classes II et III, selon la classification de la *New York Heart Association* (NYHA), avec fraction d'éjection  $\leq 40$  %, comme ajout à un traitement standard, avec ou sans IECA.

#### Personnes âgées (> 65 ans)

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes, et aucune différence n'a été observée non plus dans les autres essais cliniques eu égard à la réponse au médicament. Cependant, on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles.

#### Enfants et adolescents (6 à 17 ans)

- Hypertension

- TEVA-CANDESARTAN est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans (voir **ESSAIS CLINIQUES**).
- Insuffisance cardiaque
  - L'innocuité et l'efficacité de TEVA-CANDESARTAN dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

TEVA-CANDESARTAN (candésartan cilexétil) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie.
- Enfants de moins de 1 an.
- Grossesse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).
- Allaitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**).
- En concomitance avec des médicaments qui contiennent de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire [TFG] < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène**).
- Patients atteints d'une maladie héréditaire rare, comme une intolérance au galactose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en lactase de Lapp.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine II (ARA) pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. En cas de grossesse, on doit interrompre l'administration de TEVA-CANDESARTAN le plus tôt possible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

### Appareil cardiovasculaire

### **Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)**

Des données indiquent que l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), comme TEVA-CANDESARTAN, ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et d'altérations de la fonction rénale, dont l'insuffisance rénale aiguë, chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). L'emploi de TEVA-CANDESARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est donc contre-indiqué chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

De plus, l'administration concomitante d'un ARA, y compris TEVA-CANDESARTAN, et d'autres agents qui inhibent le SRA, tels les IECA et les médicaments contenant de l'aliskirène, est généralement déconseillée chez les autres patients. En effet, on a fait un rapprochement entre une telle association thérapeutique et une augmentation des cas graves d'hypotension, de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) et d'hyperkaliémie.

L'emploi concomitant d'un IECA et d'un ARA doit être évité chez les patients atteints de néphropathie diabétique. Si un traitement par double blocage est jugé nécessaire, il doit être instauré sous la supervision d'un spécialiste et une surveillance étroite de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle est requise.

### **Hypotension**

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de candésartan cilexétil et, dans certains cas, après la prise de la première dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à la dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements ainsi que chez les patients subissant une chirurgie avec anesthésie. Chez ces patients, on devrait entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la tension artérielle. Il faut aussi tenir compte de ce phénomène chez les patients atteints d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Insuffisance cardiaque : Il arrive souvent que la tension artérielle des insuffisants cardiaques chute lorsque ces derniers reçoivent du candésartan cilexétil. Il faut donc se montrer prudent lorsque l'on entreprend le traitement chez ces patients.

Il est également déconseillé d'instaurer une trithérapie comprenant le candésartan cilexétil, un IECA et un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes en cas d'insuffisance cardiaque. Le recours à une telle association doit se faire sous la supervision d'un spécialiste et une surveillance étroite de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle est requise.

### **Sténose valvulaire**

Étant donné que la diminution de la postcharge consécutive à l'administration de vasodilatateurs est moins prononcée chez les patients présentant une sténose aortique, on peut craindre, sur le plan théorique, que l'irrigation coronarienne de ces patients soit plus faible.

### **Système endocrinien et métabolisme**

## **Hyperkaliémie**

Insuffisance cardiaque : Les insuffisants cardiaques qui reçoivent TEVA-CANDESARTAN peuvent présenter une hyperkaliémie. On recommande donc de surveiller périodiquement la kaliémie des insuffisants cardiaques traités par TEVA-CANDESARTAN, en particulier si ceux-ci reçoivent également des IECA et des diurétiques d'épargne potassique, comme la spironolactone.

## **Généralités**

### **Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines**

L'effet de TEVA-CANDESARTAN sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'a pas été évalué. Cependant, compte tenu des effets pharmacodynamiques de TEVA-CANDESARTAN, il est peu probable qu'il altère cette capacité. Toute personne qui conduit un véhicule ou qui utilise des machines doit tenir compte du fait que ce médicament peut parfois causer des étourdissements et de la fatigue.

## **Fonction rénale**

### **Insuffisance rénale**

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle unilatérale sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

L'administration concomitante d'un ARA, y compris TEVA-CANDESARTAN, ou d'un IECA et d'un médicament contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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**).

L'emploi de TEVA-CANDESARTAN doit être accompagné d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Insuffisance cardiaque : Il peut arriver que les taux de créatinine sérique augmentent chez les insuffisants cardiaques, ce qui commande une réduction de la dose et/ou l'interruption du traitement diurétique et/ou de TEVA-CANDESARTAN et/ou une restauration de la volémie. On recommande de surveiller les taux de créatinine sérique durant l'ajustement posologique, puis périodiquement par la suite.

## **Transplantation rénale**

Il existe peu de données sur l'administration de TEVA-CANDESARTAN à des adultes ayant subi une transplantation rénale.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

TEVA-CANDESARTAN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les médicaments qui agissent directement sur le SRAA sont associés à un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales s'ils sont employés pendant la grossesse. L'administration de TEVA-CANDESARTAN doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse.

Bien que les données épidémiologiques concernant le risque d'effets tératogènes consécutif à l'exposition aux IECA durant la grossesse ne soient pas concluantes, on ne peut exclure la possibilité d'une légère augmentation du risque. Compte tenu des données dont on dispose actuellement sur le risque associé aux ARA, il se peut qu'il existe un risque semblable avec cette classe de médicament. Par conséquent, les patientes qui envisagent une grossesse devraient prendre un antihypertenseur de rechange dont le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi. En cas de grossesse pendant le traitement par un ARA, on doit interrompre immédiatement la prise de ce médicament et, au besoin, commencer un traitement de rechange.

D'après nos connaissances, l'utilisation d'un ARA durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse entraîne des effets toxiques chez le fœtus humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne), ainsi que chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Données provenant des études menées chez l'animal : Une diminution du taux de survie et une augmentation de la fréquence des cas d'hydronéphrose ont été observées chez les petits de rates ayant reçu des doses orales de candésartan cilexétil  $\geq 10$  mg/kg/jour vers la fin de la grossesse ainsi que durant l'allaitement. L'administration d'une dose orale de candésartan cilexétil de 3 mg/kg/jour à des lapines gravides a entraîné une toxicité maternelle (réduction du poids corporel et mortalité), mais aucun effet indésirable sur la survie, le poids, le développement externe, viscéral ou squelettique des fœtus n'a été observé dans le cas des femelles qui ont survécu. Aucune toxicité maternelle ni effet indésirable sur le développement fœtal n'ont été observés chez des souris gravides ayant reçu des doses orales de candésartan cilexétil allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour.

#### **Femmes qui allaitent**

On ignore si le candésartan est excrété dans le lait maternel, mais on a décelé des taux importants dans le lait des rates allaitantes. Étant donné que plusieurs médicaments se retrouvent dans le lait maternel et qu'ils peuvent nuire au nourrisson, le médecin doit décider s'il vaut mieux interrompre l'administration du médicament ou, compte tenu de l'importance du traitement pour la mère, arrêter l'allaitement.

#### **Enfants (6 à 17 ans)**

Exposition in utero : On doit surveiller étroitement les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux ARA, afin de déceler la présence d'une hypotension, d'une oligurie ou d'une hyperkaliémie.

Si une oligurie se produit, on doit accorder une attention particulière au maintien de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Le recours à l'exsanguinotransfusion ou à la dialyse peut être nécessaire pour faire rétrocéder l'hypotension et/ou compenser l'insuffisance rénale; cependant, l'expérience restreinte qu'on possède de telles interventions n'a pas fait ressortir de bienfait clinique significatif. Le candésartan cilexétil ne peut pas être éliminé de l'organisme par la dialyse.

Données chez l'animal – Développement du cœur : Dans les études précliniques menées chez des rats nouveau-nés et de jeunes rats qui étaient normotensifs, le candésartan a causé une réduction du poids du cœur relatif et absolu. Comme chez les animaux adultes, ces effets ont été considérés comme une conséquence de l'action pharmacologique du candésartan. À la dose la plus faible de 10 mg/kg, l'exposition au candésartan a été de 7 à 54 fois plus élevée que chez les enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 17 ans ayant reçu 16 mg de candésartan cilexétil. Étant donné qu'il a été impossible d'établir une dose sans effet nocif observé (DSENO) dans ces études, la marge d'innocuité pour les effets sur le poids du cœur n'a pu être déterminée. La portée clinique de cette observation est inconnue.

Enfants de race noire : L'effet antihypertenseur du candésartan est moins marqué chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races.

Patients présentant une déplétion volumique : Chez les enfants qui pourraient présenter une déplétion du volume intravasculaire (p. ex. patients traités par des diurétiques, en particulier ceux dont la fonction rénale est altérée), le traitement par TEVA-CANDESARTAN ne devrait être entrepris que sous surveillance médicale étroite, et il faut envisager d'administrer une dose de départ plus faible (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants**).

Insuffisance rénale : L'effet du candésartan cilexétil n'a pas été étudié chez les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants**).

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de candésartan cilexétil à des enfants âgés de 6 ans à 17 ans qui ont reçu une transplantation rénale.

Insuffisance hépatique : On ne dispose d'aucune donnée sur les effets du candésartan cilexétil chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Diabète de type 1 : On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de candésartan cilexétil à des enfants âgés de 6 à 17 ans qui sont atteints de diabète de type 1.

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes au chapitre de l'innocuité et de l'efficacité. Aucune différence n'a été relevée non plus entre ces deux groupes de patients dans les autres essais cliniques eu égard à la réponse au médicament, mais on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles.



## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### Hypertension

##### **Adultes**

Les réactions indésirables potentiellement graves qui ont été rarement signalées dans des essais cliniques contrôlés sur le candésartan cilexétil sont la syncope et l'hypotension.

##### **Enfants (6 à 17 ans)**

Le profil d'effets indésirables du candésartan cilexétil employé dans le traitement de l'hypertension chez les enfants a semblé concorder avec celui qui est observé chez les adultes. Cependant, la fréquence de l'ensemble des effets indésirables semblait être plus élevée.

L'arythmie sinusale, un effet n'ayant pas été signalé chez les adultes, est survenue chez 2,9 % et 2,0 % des enfants qui ont pris du candésartan cilexétil pendant 4 semaines et 1 an, respectivement.

#### Insuffisance cardiaque

Les réactions indésirables graves les plus fréquemment observées chez les adultes atteints d'insuffisance cardiaque qui prenaient du candésartan cilexétil dans le cadre d'essais cliniques contrôlés étaient l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

#### Hypertension

##### **Adultes**

L'innocuité du candésartan cilexétil dans le traitement de l'hypertension a été évaluée chez plus de 8700 patients, dont 677 qui ont été traités pendant au moins 6 mois et 626, pendant au moins 1 an. Parmi ces patients, 8694 ont reçu le candésartan cilexétil en monothérapie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables a été de 2,9 % chez les patients recevant le candésartan cilexétil en monothérapie et de 2,7 % chez les patients sous placebo.

La fréquence globale des effets indésirables observés dans les essais à double insu contrôlés par placebo ne semble pas être reliée à la dose, à l'âge ou au sexe. Le tableau I présente les effets indésirables observés chez  $\geq 1$  % des patients sous candésartan cilexétel lors de ces essais, qu'ils aient été ou non liés à l'emploi de ce médicament.

**Tableau I — Effets indésirables observés chez  $\geq 1$  % des patients sous candésartan cilexétel, indépendamment du lien possible avec le médicament**

	<b>Candésartan cilexétel</b> <b>n = 1388</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 573</b>
	(%)	(%)
<b>Organisme entier</b>		
Dorsalgie	3,2	0,9
Fatigue	1,5	1,6
Douleur abdominale	1,5	1,3
Œdème périphérique	1,0	0,7
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	1,9	1,3
Diarrhée	1,5	1,9
Vomissements	1,0	1,2
<b>Système nerveux/Effets psychiatriques</b>		
Céphalées	10,4	10,3
Étourdissements	2,5	2,3
<b>Appareil respiratoire</b>		
Infection des voies Respiratoires supérieures	5,1	3,8
Toux	1,6	1,1
Symptômes pseudogrippaux	1,5	0,8
Pharyngite	1,1	0,4
Bronchite	1,0	2,2
Rhinite	1,0	0,4

Aucune hausse significative des manifestations indésirables citées ci-dessus n'a été observée dans les essais cliniques au cours desquels les patients ont reçu des doses allant jusqu'à 32 mg.

### **Enfants (6 à 17 ans)**

L'innocuité du candésartan cilexétel a été évaluée chez 240 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans dans un essai clinique contrôlé par placebo de 4 semaines et chez 235 enfants dans une étude de prolongation ouverte de 1 an. Au total, 213 enfants de l'essai contrôlé par placebo ont participé à la phase ouverte de l'étude ouverte et 178 d'entre eux ont été traités pendant au moins 1 an.

Le profil d'effets indésirables du candésartan cilexétel chez les enfants a semblé être comparable à celui qui est observé chez les adultes. Toutefois, la fréquence de l'ensemble des effets indésirables a semblé être plus élevée.

Dans l'essai clinique contrôlé par placebo, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 3$  % des patients) ont été la toux, les étourdissements, les céphalées, la douleur pharyngolaryngée et l'infection des voies respiratoires supérieures. Les étourdissements ont été l'effet indésirable lié au médicament le plus fréquent.

Dans l'étude de prolongation ouverte, 3 des 240 enfants âgés de 6 à 17 ans ont subi une aggravation de leur maladie rénale. Une association entre le candésartan et l'exacerbation de l'affection sous-jacente ne peut être exclue.

L'arythmie sinusale, un effet n'ayant pas été signalé chez les adultes, est survenue chez 2,9 % et 2,0 % des enfants qui ont pris du candésartan cilexétel pendant 4 semaines et 1 an, respectivement.

### Insuffisance cardiaque

Le profil d'effets indésirables du candésartan cilexétel chez les adultes atteints d'insuffisance cardiaque concorde avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients. Dans les études CHARMg-Alternative et CHARM-Added comparant le candésartan cilexétel administré à des doses quotidiennes totales allant jusqu'à 32 mg une fois par jour et un placebo, 23,2 % des patients sous placebo ont mis fin à leur traitement en raison d'effets indésirables.

Le tableau II présente les effets indésirables dont la fréquence n'excédait pas 1 % chez les patients sous candésartan cilexétel et qui se sont produits plus souvent qu'avec le placebo, qu'ils aient été ou non liés à l'emploi de ce médicament.

**Tableau II — Effets indésirables observés dans les études CHARM-Alternative et CHARM-Added chez  $\geq 1$  % des patients sous candésartan cilexétel, indépendamment du lien possible avec le médicament**

	<b>Candésartan cilexétel</b> <b>n = 2289</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 2287</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	1,4	0,9
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Hypotension	20,9	11,0
Syncope	3,3	3,2
Coronaropathie	4,2	3,5
Arrêt cardiaque	1,3	1,1
<b>Troubles hématologiques</b>		
Anémie	2,8	2,3
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	2,4	1,1
Gastro-entérite	1,1	0,7
<b>Troubles hépatiques et biliaires</b>		
Cholélithiase	1,1	0,9
<b>Troubles métaboliques et</b>		

<b>nutritionnels</b>		
Hyperkaliémie	7,6	2,6
Déshydratation	2,5	1,3
Hausse de l'azote non protéique	1,3	0,3
Urémie	1,1	0,5
Goutte	1,0	0,9
<b>Troubles locomoteurs</b>		
Arthrose	1,2	1,0
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	3,4	2,1
Céphalées	1,0	0,7
<b>Troubles rénaux</b>		
Anomalie de la fonction rénale	14,3	7,2
Insuffisance rénale aiguë	3,0	1,8

### **Effets indésirables peu courants (< 1 %) observés au cours des essais cliniques**

#### Hypertension

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez moins de 1 % des patients (chez plus d'un patient, à une fréquence supérieure à celle observée dans les groupes sous placebo) lors des essais cliniques contrôlés :

Organisme entier : allergie, asthénie, douleur, syncope.

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

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

Appareil digestif : constipation, dentalgie, dyspepsie, xérostomie.

Appareil auditif : acouphène.

Métabolisme et nutrition : diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie.

Appareil locomoteur : arthrite, arthropathie, douleurs osseuses, myalgie, myopathie, troubles tendineux.

Hématologie : anémie, épistaxis.

Symptômes psychiatriques : dépression, impuissance, névrose.

Appareil reproducteur : symptômes ménopausiques.

Mécanismes de résistance : otite.

Appareil respiratoire : laryngite.

Peau : eczéma, éruptions cutanées, prurit, transpiration, troubles cutanés, urticaire (rars cas).

Appareil urinaire : anomalies urinaires, cystite.

Yeux : conjonctivite.

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées à une fréquence supérieure à 1 %, mais à peu près égale ou supérieure à celles observées avec le placebo dans des études portant sur des doses quotidiennes supérieures à 16 mg : albuminurie, arthralgie, douleurs thoraciques, sinusite.

D'autres effets indésirables ont été signalés, à une fréquence d'au moins 0,5 % chez plus de 3200 patients traités partout dans le monde. Il s'agit notamment des manifestations suivantes : anxiété, dyspnée, fièvre, gastro-entérite, hausse de la créatine-phosphokinase, hématurie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, palpitations, somnolence et tachycardie.

### Insuffisance cardiaque

Les effets indésirables suivants, observés chez moins de 1 % des patients sous candésartan cilexétel, se sont produits chez au moins deux d'entre eux, et leur fréquence était plus élevée que celle observée dans le groupe sous placebo (CHARM-Alternative et CHARM-Added).

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

Foie et voies biliaires : anomalies de la fonction hépatique.

Leucocytes et mécanismes de résistance : granulocytopenie, leucopénie.

## **Résultats anormaux des épreuves hématologiques et biochimiques**

### **Épreuves de laboratoire**

#### Hypertension

L'administration de candésartan cilexétel a rarement été associée à des modifications cliniquement importantes des paramètres habituels de laboratoire lors des essais contrôlés.

*Épreuves de la fonction hépatique* : Une élévation de l'AST et de l'ALT (supérieure à 3 fois la LSN) a été observée chez 0,3 % et 0,5 %, respectivement, des patients sous candésartan cilexétel dans les essais cliniques contrôlés, comparativement à 0,2 % et 0,4 %, respectivement, des patients sous placebo.

*Potassium sérique* : Une légère augmentation du potassium (hausse moyenne de 0,1 mEq/L) a été observée chez des hypertendus sous candésartan cilexétel en monothérapie, mais rarement cette hausse a-t-elle eu une importance clinique.

*Créatinine, azote uréique du sang et sodium* : De rares cas d'augmentation mineure de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique, et de diminution du sodium ont été observés.

*Hémoglobine et hématocrite* : Une légère diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (diminution moyenne d'environ 0,2 g/dL et d'environ 0,5 % du volume respectivement) a été observée chez les patients ayant reçu le candésartan cilexétel en monothérapie, mais rarement cette diminution a-t-elle eu une importance clinique. Anémie, leucopénie et thrombocytopenie ont été associées à l'interruption du traitement chez un patient de chaque essai clinique.

*Hyperuricémie* : Rares cas d'hyperuricémie (0,6 % des patients sous candésartan cilexétel et 0,5 % des patients sous placebo).

### Insuffisance cardiaque

Ont été observés des cas d'élévation de la créatinine, du potassium et de l'urée sériques ainsi que des cas de réduction de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du candésartan cilexétil :

**Troubles sanguins et lymphatiques :** thrombocytopénie.

**Troubles cardiaques :** bradycardie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, palpitations.

**Troubles digestifs :** dysfonctionnement hépatique et hépatite.

**Troubles gastro-intestinaux :** pancréatite.

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** douleur thoracique, malaise, mort subite.

**Troubles hématologiques :** agranulocytose, leucopénie, neutropénie.

**Troubles immunologiques :** hypersensibilité, œdème de Quincke, comprenant une enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue.

**Infections et infestations :** pneumonie.

**Anomalies des résultats d'examens :** chute et élévation de la créatininémie.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** hyperkaliémie, hyponatrémie.

**Troubles musculosquelettiques :** douleur musculaire, faiblesse musculaire, myosite, rhabdomyolyse.

**Troubles du système nerveux :** accident vasculaire cérébral, perte de conscience, présyncope.

**Troubles psychiatriques :** état confusionnel.

**Troubles respiratoires :** œdème pulmonaire, toux.

**Troubles de la peau et des annexes :** éruption cutanée, prurit, urticaire.

**Appareil génito-urinaire :** troubles rénaux, y compris insuffisance rénale, chez des personnes âgées vulnérables (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale** pour la définition d'un patient vulnérable).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Des études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P<sub>450</sub> 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 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>.

Les études sur les interactions n'ont été réalisées que chez des adultes.

### Interactions médicament-médicament

*La liste de médicaments du tableau III se base soit sur des comptes rendus d'observation ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).*

**Tableau III — Interactions établies ou possibles avec le candésartan cilexétel**

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Agents qui font augmenter les taux de potassium sérique	EC	Le candésartan cilexétel diminue la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique et les compléments de potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, cotrimoxazole) ne doivent être utilisés qu'en cas d'hypokaliémie documentée, et leur administration doit être accompagnée d'une mesure régulière de la kaliémie. Les substituts de sel à base de potassium doivent également être utilisés avec prudence.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir lorsqu'on administre des ARA et des AINS en concomitance, c.-à-d. des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, de l'acide acétylsalicylique et des AINS non sélectifs.  Comme c'est le cas avec les IECA, l'emploi concomitant d'ARA et d'AINS peut	Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'ARA et d'AINS, surtout chez les personnes âgées et les patients présentant une hypovolémie. On doit hydrater les patients de manière adéquate et envisager de surveiller leur fonction rénale après l'instauration du traitement d'association et périodiquement par la suite.

		entraîner une hausse du risque de détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë et une hausse du taux de potassium sérique, surtout chez les patients qui présentent déjà une insuffisance rénale.	
Autres		L'administration concomitante de glyburide, de nifédipine ou de contraceptifs oraux et de candésartan cilexétel à des volontaires sains n'a entraîné aucune interaction médicamenteuse importante.	Aucun réglage posologique.
Diurétiques	T	Une baisse excessive de la tension artérielle peut parfois être observée au début du traitement par le candésartan cilexétel chez les patients prenant des diurétiques, et plus particulièrement chez ceux dont le traitement a été amorcé récemment.	On peut réduire le risque d'hypotension symptomatique produite par le candésartan cilexétel en interrompant l'administration du diurétique avant de commencer le traitement par le candésartan cilexétel et/ou en réduisant la dose initiale de candésartan cilexétel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été identifiée avec les diurétiques thiazidiques chez des patients recevant de l'hydrochlorothiazide à une dose $\leq 25$ mg en concomitance avec du candésartan cilexétel à 16 mg pendant 8 semaines.
Digoxine	EC	Un traitement associant le candésartan cilexétel et la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur l'ASC et la $C_{max}$ du candésartan, comparativement au candésartan cilexétel administré seul.	Aucun réglage posologique.
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Les données d'essais cliniques ont révélé que le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par l'emploi combiné d'IECA, d'antagonistes des	Le double blocage du SRA par des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance



		récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée de manifestations indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), comparativement à l'emploi d'un seul agent bloquant le SRA.	rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). L'emploi concomitant d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène est généralement déconseillé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA]).
Énalapril	EC	Bien qu'on n'ait pas observé d'interaction cliniquement pertinente entre le candésartan et l'énalapril, l'exposition à ces deux médicaments s'est révélée plus importante chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Ces observations concordent avec la pharmacocinétique connue de ces deux composés.	Un réglage de la posologie pourrait s'avérer nécessaire selon la réponse du patient.
Sels de lithium	EC	Comme dans le cas de tout médicament qui favorise l'élimination de sodium, la clairance du lithium peut être réduite.	L'administration de sels de lithium commande une surveillance étroite des taux de lithium sérique.
Warfarine	EC	L'administration d'une dose unique quotidienne de 16 mg de candésartan cilexétel, à l'état d'équilibre, n'a produit aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick chez des patients dont l'état avait été stabilisé avec de la warfarine.	Aucun réglage posologique.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

### **Interactions médicament-aliments**

TEVA-CANDESARTAN peut être pris avec ou sans aliments (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La posologie de TEVA-CANDESARTAN (candésartan cilexétil) doit être personnalisée.

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

TEVA-CANDESARTAN doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture mais de préférence à la même heure chaque jour ou peu s'en faut.

#### **Hypertension**

##### **Adultes**

Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte de tout traitement antihypertensif antérieur, du degré d'hypertension, de la restriction sodée ainsi que des autres facteurs cliniques pertinents. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs utilisés en concomitance avec TEVA-CANDESARTAN. La réponse de la tension artérielle présente une corrélation avec la dose dans l'intervalle compris entre 4 mg et 32 mg.

La dose initiale de TEVA-CANDESARTAN, utilisé en monothérapie, est de 16 mg une fois par jour. La dose quotidienne totale devrait se situer entre 8 mg et 32 mg. Il ne semble pas que l'administration de doses supérieures à 32 mg réduise davantage la tension artérielle, et du reste, l'expérience concernant l'administration de telles doses est limitée. La plus grande partie de l'effet antihypertenseur s'observe en moins de 2 semaines, et au bout de 4, la réduction de la tension artérielle a généralement atteint son apogée. Dans le cas des patients chez qui le volume intravasculaire pourrait être plus faible (p. ex. les patients sous diurétiques, en particulier ceux présentant une insuffisance rénale), on doit envisager d'administrer une plus petite dose. Si l'administration de TEVA-CANDESARTAN seul ne suffit pas à maîtriser les chiffres tensionnels, on peut y ajouter un diurétique thiazidique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Diurétiques**).

#### **Traitement concomitant par un diurétique**

L'administration de TEVA-CANDESARTAN, chez les patients qui prennent des diurétiques, doit être instaurée avec prudence, car la volémie de ces derniers peut être plus faible, ce qui risque de les exposer à l'hypotension en cas de traitement antihypertenseur additionnel.

Si possible, il faut interrompre l'administration de tous les diurétiques 2 à 3 jours avant le début du traitement par TEVA-CANDESARTAN, afin de réduire le risque d'hypotension (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension**). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement par les diurétiques, on administrera alors TEVA-CANDESARTAN avec précaution, tout en surveillant étroitement la tension artérielle. La dose devra ensuite être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient.

#### **Insuffisance hépatique**

*Insuffisance hépatique légère ou modérée* : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

*Insuffisance hépatique grave et/ou choléstase* : On ne dispose que de peu de données. Chez les patients présentant une atteinte hépatique grave, il convient d'envisager d'entreprendre le traitement avec une dose initiale plus faible, soit 4 mg.

### **Insuffisance rénale**

*Insuffisance rénale légère* : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

*Insuffisance rénale modérée ou grave ou patients dialysés* : Il faut envisager l'administration d'une dose initiale plus faible, c'est-à-dire de 4 mg.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées, mais comme on ne peut écarter la possibilité que celles-ci soient plus sensibles au médicament, on recommande de l'administrer avec prudence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées**).

### **Enfants (6 à 17 ans)**

- Patients pesant moins de 50 kg. La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par jour. Chez certains patients dont la tension artérielle n'est pas bien maîtrisée, la dose peut être portée à 8 mg une fois par jour. La dose maximale est de 8 mg une fois par jour.
- Patients pesant au moins 50 kg : La dose initiale recommandée est de 8 mg une fois par jour. Chez certains patients dont la tension artérielle n'est pas bien maîtrisée, la dose peut être portée à 16 mg une fois par jour. La dose maximale est de 16 mg une fois par jour.

La posologie doit être adaptée selon l'effet du traitement sur la tension artérielle.

L'effet antihypertensif complet est atteint en 4 semaines.

Les doses supérieures à 32 mg n'ont pas été évaluées chez les enfants.

Les enfants qui pourraient présenter une déplétion du volume intravasculaire (p. ex. patients traités par des diurétiques, en particulier ceux dont la fonction rénale est altérée) doivent entreprendre le traitement par TEVA-CANDESARTAN sous étroite surveillance médicale, et on doit envisager de leur administrer une dose initiale inférieure à la dose initiale recommandée ci-dessus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

### **Insuffisance cardiaque**

#### **Adultes**

La dose initiale habituellement recommandée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque est de 4 mg une fois par jour. La dose cible est de 32 mg une fois par jour, ce qui peut être obtenu en doublant la dose à intervalles d'environ 2 semaines, selon la tolérance du patient. TEVA-CANDESARTAN peut être administré avec d'autres agents pour le traitement de l'insuffisance

cardiaque, notamment les IECA, les bêtabloquants, les diurétiques, la digoxine ou la spironolactone.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale chez les personnes âgées ou les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

### **Enfants (6 à 17 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-CANDESARTAN dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli, le patient doit prendre la dose de TEVA-CANDESARTAN omise le plus tôt possible s'il s'est écoulé moins de 12 heures depuis le moment où il aurait dû la prendre, puis poursuivre ensuite son traitement selon son horaire habituel. S'il s'est écoulé plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose omise, mais plutôt la suivante, à l'heure prévue.

Le patient ne doit jamais prendre deux fois plus de comprimés TEVA-CANDESARTAN pour compenser l'oubli d'une dose.

## **SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Il existe peu de données concernant le surdosage chez l'être humain. Les manifestations les plus probables d'un surdosage devraient être l'hypotension, des étourdissements et de la tachycardie, mais une bradycardie pourrait se produire par suite d'une stimulation parasympathique réflexe (vagale). Certains comptes rendus font état de cas de surdosage ( $\leq 672$  mg de candésartan cilexétel) chez des adultes qui ont récupéré sans séquelle.

En cas d'hypotension symptomatique, administrer un traitement de soutien approprié et surveiller les signes vitaux. Placer le patient en décubitus dorsal, les jambes relevées, et si cette mesure n'est pas suffisante, augmenter le volume plasmatique en administrant une perfusion, par exemple du soluté physiologique isotonique. Des sympathomimétiques peuvent également être administrés si les mesures mentionnées ci-dessus sont insuffisantes. L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer le candésartan cilexétel du plasma.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le candésartan cilexétel contrecarre l'angiotensine II en bloquant le récepteur ( $AT_1$ ) auquel se lie cette dernière. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-

angiotensine-aldostérone. Ses effets comprennent la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption rénale du sodium.

Lors de son absorption dans le tractus gastro-intestinal, le promédicament qu'est le candésartan cilexétel est rapidement transformé en candésartan, le principe actif.

Le candésartan agit en bloquant sélectivement la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT<sub>1</sub> des divers tissus de l'organisme — comme le muscle vasculaire lisse et les surrénales —, ce qui inhibe l'effet vasoconstricteur de cette hormone ainsi que ses effets sur la sécrétion d'aldostérone. Son action est donc indépendante de la synthèse de l'angiotensine II. Plusieurs tissus contiennent un autre type de récepteur de l'angiotensine, le récepteur AT<sub>2</sub>, mais jusqu'à présent, on ne lui a pas découvert de rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. Du reste, le candésartan possède une activité beaucoup plus élevée pour le récepteur AT<sub>1</sub> (> 10 000 fois) que pour le récepteur AT<sub>2</sub>. En effet, non seulement le candésartan se lie-t-il fortement au récepteur AT<sub>1</sub>, de plus, sa vitesse de dissociation est lente.

Le candésartan n'inhibe pas l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), ou kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui décompose la bradykinine. Il ne se lie pas non plus à d'autres récepteurs d'hormones ou canaux ioniques importants pour la régulation cardiovasculaire, et par le fait même n'en bloque pas la fonction.

### **Pharmacodynamie**

Le candésartan inhibe les effets vasopresseurs de l'angiotensine II en perfusion de façon liée à la dose. Après l'administration unique quotidienne 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.

Après administration d'une dose unique ou de doses répétées de candésartan cilexétel à des adultes en bonne santé ainsi qu'à des hypertendus et à des insuffisants cardiaques, l'activité de la rénine plasmatique et les concentrations plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II ont augmenté de manière dose-dépendante. Une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone a été observée après administration de 32 mg de candésartan cilexétel à des patients atteints d'hypertension.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** La biodisponibilité absolue du candésartan, estimée d'après les données obtenues après l'administration d'une dose orale sous forme de comprimé, est d'environ 15 %. La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) s'observe 3 à 4 heures après l'ingestion des comprimés. Les aliments ne perturbent pas la biodisponibilité du candésartan administré sous forme 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 hématies. La liaison du candésartan aux protéines demeure constante bien après que les concentrations plasmatiques aient dépassé la plage des doses recommandées. Le candésartan, a-t-on montré, traverse la

barrière hématoencéphalique chez le rat; il traverse également le placenta et se distribue dans l'organisme du fœtus.

**Métabolisme :** Au cours de son absorption dans le tractus gastro-intestinal, le candésartan cilexétil subit une hydrolyse rapide et complète au niveau de sa fonction ester, réaction à l'issue de laquelle le produit est bioactivé en candésartan libre. Le produit subit également un métabolisme hépatique mineur au cours duquel se produit une *O*-déséthylation qui aboutit à la formation d'un métabolite inactif. Les études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub> joue un rôle dans la biotransformation du candésartan en son métabolite inactif. D'après les données obtenues *in vitro*, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre ce médicament et les agents dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>.

**Excrétion :** La clairance plasmatique totale du candésartan est de 0,37 mL/min/kg et la clairance rénale, de 0,19 mL/min/kg. Le candésartan est excrété principalement tel quel, dans l'urine et les fèces (par l'intermédiaire de la bile). Après administration du produit par voie orale, environ 26 % de la dose de candésartan cilexétil est excrétée dans l'urine. Après administration d'une dose orale de candésartan cilexétil marqué au <sup>14</sup>C, environ 33 % de la radioactivité se retrouve dans l'urine et environ 67 % provient des fèces. Après administration intraveineuse toutefois, l'urine contient quelque 59 % de la radioactivité, et les fèces, environ 36 %. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du médicament. La demi-vie d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Après administration d'une dose unique ou de doses répétées, la pharmacocinétique du candésartan est linéaire jusqu'à concurrence de 32 mg. L'administration répétée de candésartan cilexétil une fois par jour n'entraîne pas d'accumulation de candésartan ou de son métabolite inactif dans le sérum.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Personnes âgées :** Par comparaison avec ce que l'on observe chez des sujets plus jeunes ayant reçu la même dose, les concentrations plasmatiques de candésartan sont plus élevées chez les personnes âgées (≥ 65 ans) (augmentation de la C<sub>max</sub> et de l'ASC d'environ 50 % et 80 % respectivement). La pharmacocinétique du candésartan est linéaire chez les personnes âgées, et l'administration répétée d'une dose quotidienne n'entraîne pas d'accumulation de candésartan ou de son métabolite inactif dans le sérum.

**Enfants (6 à 17 ans) :** Chez des enfants (6 à 17 ans) hypertendus ayant reçu une dose de 16 mg de candésartan cilexétil, l'exposition au médicament était comparable à celle observée chez les adultes ayant reçu la même dose. L'âge, le sexe et le poids corporel n'ont eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques (C<sub>max</sub> et ASC). Les études de détermination de la dose de candésartan cilexétil ont révélé une augmentation des concentrations plasmatiques qui était liée à la dose.

La pharmacocinétique du candésartan cilexétil n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents (6 à 17 ans) atteints d'insuffisance rénale.

**Sexe :** On n'a pas trouvé de différence entre la pharmacocinétique observée chez la femme et la pharmacocinétique observée chez l'homme.

### **Insuffisance hépatique**

Insuffisance hépatique légère ou modérée : Une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du candésartan a été observée, mais aucune accumulation du médicament n'a été constatée dans le plasma de ces patients.

Insuffisance hépatique modérée ou grave : La  $C_{max}$  et l'ASC étaient jusqu'à 5 fois plus élevées chez un très petit groupe de patients ayant reçu une dose unique de candésartan de 16 mg (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique**).

### **Insuffisance rénale**

Insuffisance rénale légère ou modérée (TFG entre 31 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) : La  $C_{max}$  et l'ASC du candésartan ont augmenté de respectivement 40 % – 60 % et de 50 % – 90 % durant l'administration répétée, mais la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) n'a pas varié par rapport à celle qu'on observe chez les sujets ayant une fonction rénale normale (TFG > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). On n'a pas observé d'accumulation du médicament dans le plasma.

Insuffisance rénale grave (TFG entre 15 et 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) : L'augmentation de la  $C_{max}$  et de l'ASC étaient respectivement de 40 % à 60 % et de 110 %. La demi-vie terminale du candésartan était à peu près 2 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Ces modifications ont entraîné une certaine accumulation du médicament dans le plasma de ces patients.

Patients sous hémodialyse : La pharmacocinétique du candésartan était semblable à celle observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Composition**

TEVA-CANDESARTAN est offert sous forme de comprimés contenant 8 mg, 16 mg ou 32 mg de candésartan cilexétel. Ingrédients inactifs : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose calcique, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge, poloxamère 188, povidone, stéarate de magnésium.

### **Présentation**

TEVA-CANDESARTAN à 8 mg : Comprimés roses en forme de capsule portant l'inscription « C | 8 » gravée de chaque côté. Offerts en flacons de polyéthylène de 100 comprimés et en doses unitaires de 30 comprimés.

TEVA-CANDESARTAN à 16 mg : Comprimés roses en forme de capsule portant l'inscription « 16 » gravée d'un côté et « C | C » de l'autre. Offerts en flacons de polyéthylène de 100 comprimés et en doses unitaires de 30 comprimés.

TEVA-CANDESARTAN à 32 mg : Comprimés roses en forme de capsule portant l'inscription « 32 » gravée d'un côté et « C | C » de l'autre. Offerts en doses unitaires de 30 comprimés.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

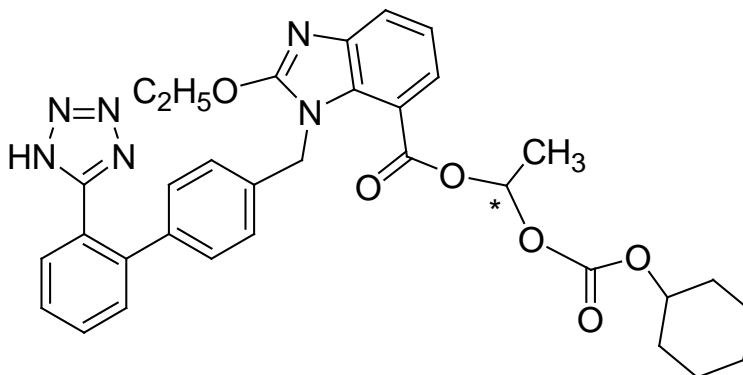
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Candésartan cilexétil

Dénomination systématique : ( $\pm$ )-1-[[Cyclohexyloxy]carbonyl]oxy]éthyl-2-éthoxy-1-[[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate

Formule et masse moléculaires :  $C_{33}H_{34}N_6O_6$  ; 610,66 g/mole

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques

Description : Le candésartan cilexétil se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé.

Solubilité : Le candésartan cilexétil est insoluble dans l'alcool isopropylique, l'alcool butylique et l'acétonitrile. Il est légèrement soluble dans le chlorure de méthylène et se dissout bien dans l'acétone et le diméthylsulfoxyde.

pKa :  $6,0 \pm 0,1$

Point de fusion :  $160,6\text{ }^{\circ}\text{C} - 162,3\text{ }^{\circ}\text{C}$

Hygroscopicité : Augmentation de moins de 0,1 % du poids après exposition à un taux d'humidité relative de 80 % pendant 24 heures.

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de candésartan cilexétel à 32 mg — TEVA-CANDESARTAN (Teva Pharmaceutical Industries Limited, fabriqués pour Novopharm Limitée) et Atacand® (AstraZeneca Canada Inc., Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux traitements et deux séquences, menée en deux périodes chez 22 sujets à jeun en bonne santé répartis aléatoirement dans deux groupes devant recevoir une dose unique des médicaments à l'étude.

Candésartan (1 × 32 mg) D'après les données mesurées <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	2241,62 2332,10 (26)	2264,57 2338,68 (26)	98,99	92,37 - 106,08
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	2288,04 2374,77 (25)	2316,40 2388,45 (25)	98,78	92,19 - 105,83
C <sub>max</sub> (ng/mL)	179,75 193,97 (37)	191,60 207,59 (41)	93,81	81,55 - 107,92
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,33 (3,00-12,00)	4,33 (2,67-6,08)		
t <sub>1/2</sub> <sup>0</sup> (h)	10,43 (22)	10,46 (22)		

\* Comprimés de candésartan cilexétel à 32 mg (Teva Pharmaceutical Industries Ltd., fabriqués pour Novopharm Limitée).

† Comprimés Atacand® à 32 mg (AstraZeneca Canada Inc., Canada).

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

<sup>0</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

## ESSAIS CLINIQUES

### Hypertension

#### Adultes

Le candésartan cilexétel produit une réduction dose-dépendante de la tension artérielle. Il réduit la résistance périphérique générale, mais n'a que peu d'effet sur la fréquence cardiaque, le volume systolique et le débit cardiaque. Aucune hypotension consécutive à la première dose n'a été observée avec le candésartan cilexétel lors des essais cliniques contrôlés.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur a été observé moins de 2 semaines après le début du traitement et le plein effet, au bout de 4 semaines. L'effet antihypertenseur du produit administré une fois par jour s'est maintenu pendant 24 heures, le rapport de la tension minimale à la tension

minimale étant généralement supérieur à 80 %. L'ajout de candésartan cilexétil à l'hydrochlorothiazide produit un effet hypotenseur additif.

L'effet antihypertenseur est semblable chez les hommes et les femmes ainsi que chez les patients de plus ou de moins de 65 ans. Bien que ses effets soient légèrement moins prononcés chez les personnes de race noire (une population possédant généralement de faibles taux de rénine) que chez les personnes de race blanche, le candésartan réduit la tension artérielle de façon efficace, peu importe la race.

Lors d'études à long terme, c'est-à-dire d'une durée allant jusqu'à 1 an, l'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétil s'est maintenue, et aucun effet de rebond n'a été observé après un arrêt brusque du traitement.

Le candésartan cilexétil réduit l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension ou d'oligoalbuminurie. L'administration de doses de candésartan cilexétil de 8 à 16 mg n'a eu aucun effet sur l'HbA<sub>1c</sub> moyenne lors d'une étude de 12 semaines menée chez 161 patients atteints d'hypertension légère et de diabète de type 2.

### **Enfants (6 à 17 ans)**

L'effet antihypertensif du candésartan a été évalué chez des enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans dans une étude de détermination de la dose multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 4 semaines. Au total, 240 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou une dose faible (2/4 mg), moyenne (8/16 mg) ou élevée (16/32 mg) de candésartan cilexétil selon un rapport de 1:2:2:2. Chez les enfants qui pesaient moins de 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants qui pesaient au moins 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Parmi les sujets recrutés, 47 % étaient de race noire et 29 %, de sexe féminin (âge moyen  $\pm$  É-T : 12,9  $\pm$  2,6 ans). De plus, la plupart des patients se situaient dans le 95<sup>e</sup> percentile ou plus pour l'indice de masse corporelle (IMC) (68,8 %) et étaient atteints d'hypertension artérielle essentielle (90,2 %).

Après soustraction de l'effet du placebo, la baisse de la tension artérielle systolique et diastolique en position assise pendant la phase du creux plasmatique obtenue avec les différentes doses variait de 4,9/3,0 à 7,5/6,2 mm Hg.

Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, l'effet sur la tension artérielle avait tendance à être moins marqué chez les patients de race noire que chez les sujets d'autres races. Cette tendance se compare à ce qui a été observé chez les adultes atteints d'hypertension.

### *Comparaison des effets antihypertenseurs*

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. En moyenne, le candésartan cilexétil a réduit la tension artérielle systolique et diastolique de 2 à 3 mmHg de plus que le losartan potassique, peu importe que la mesure ait été prise au moment où les concentrations étaient maximales ou minimales. Chacun des agents a été bien toléré.

## Insuffisance cardiaque

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'administration de candésartan cilexétil a entraîné une augmentation dose-dépendante 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 en raison d'IC ont été évalués dans deux études, soit CHARM-Alternative et CHARM-Added. Ces études multinationales à double insu contrôlées par placebo ont été menées chez des patients présentant une IC de classe II à IV selon la classification de la NYHA. Dans chacune d'entre elles, seulement 3 % des patients présentaient une IC de classe IV au début du traitement. L'étude CHARM-Alternative (n = 2028) comprenait des patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FÉVG)  $\leq 40$  % qui, en raison d'une intolérance, ne prenaient pas d'IECA. L'étude CHARM-Added (n = 2548), quant à elle, a été menée chez des patients ayant également une FÉVG  $\leq 40$  %, mais qui toléraient les IECA et qui par conséquent en recevaient. Dans les deux études, les patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant prendre un placebo, l'autre du candésartan cilexétil en sus d'un traitement standard. La dose de candésartan cilexétil a été portée graduellement de 4 mg ou 8 mg une fois par jour à 32 mg une fois par jour (moyenne de 23 mg) ou à la dose la plus élevée tolérée par les patients. Les patients ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 4 ans (médiane de 40 mois). Le traitement standard comprenait les agents suivants : diurétiques,  $\beta$ -bloquants, IECA, digoxine et spironolactone.

Par rapport au placebo, le candésartan cilexétil a produit une réduction significative du principal critère d'évaluation combiné, soit la mortalité cardiovasculaire ou la première hospitalisation en raison d'IC (Étude CHARM-Alternative : risque relatif exprimé en *rapport des risques instantanés* (RRI) : 0,77; IC<sub>95</sub> % : 0,67 – 0,89;  $p < 0,001$  / Étude CHARM-Added : RRI : 0,85; IC<sub>95</sub> % : 0,75 – 0,96;  $p = 0,011$ ). Ces données correspondaient à une réduction du risque relatif de 23 % et de 15 % respectivement.

**Tableau IV — Étude CHARM-Alternative : Principal critère d'évaluation et composants.**

Critère d'évaluation (temps écoulé avant le premier événement)	Candésartan cilexétil (n = 1013)	Placebo (n = 1015)	Rapport des risques instantanés (IC <sub>95</sub> %)	p (test de Mantel-Haenzel)	Réduction du risque relatif (%)	Réduction du risque absolu (%)
Mortalité cardiovasculaire (CV) ou hospitalisation en raison d'IC	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 en raison d'IC	207	286	0,68 (0,57-0,81)	<0,001	32	7,7

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

**Tableau V — Étude CHARM-Added : Principal critère d'évaluation et composants.**

<b>Critère d'évaluation (temps écoulé avant le premier événement)</b>	<b>Candésartan cilexétel (n = 1276)</b>	<b>Placebo (n = 1272)</b>	<b>Rapport des risques instantanés (IC<sub>95</sub> %)</b>	<b>p (test de Mantel-Haenzel)</b>	<b>Réduction du risque relatif (%)</b>	<b>Réduction du risque absolu (%)</b>
Mortalité cardiovasculaire (CV) ou hospitalisation en raison d'IC	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
Hospitalisation en raison d'IC	309	356	0,83 (0,71-0,96)	0,013	17	3,8

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

Le candésartan cilexétel a également produit une réduction significative du critère d'évaluation secondaire combiné, soit la mortalité toutes causes confondues ou la première hospitalisation en raison d'IC dans l'étude CHARM-Alternative (RRI : 0,80; IC<sub>95</sub> % : 0,70 – 0,92;  $p = 0,001$ ) et dans l'étude CHARM-Added ( RRI : 0,87; IC<sub>95</sub> % : 0,78 – 0,98;  $p = 0,021$ ). Ces données correspondaient à une réduction du risque relatif de 20 % et 13 % respectivement.

Dans les deux études, l'administration de candésartan cilexétel a produit une amélioration de la classe fonctionnelle de la NYHA ( $p = 0,008$  dans l'étude CHARM-Alternative et  $p = 0,020$  dans l'étude CHARM-Added).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

Le candésartan, en concentration de  $3 \times 10^{-11}$  à  $1 \times 10^{-9}$  M, a réduit la réponse contractile maximale produite par l'angiotensine II dans des bandes aortiques isolées de lapins, de forme hélicoïdale. En concentration de 1 nM, il a complètement inhibé la réponse à l'angiotensine II à une concentration de  $10^{-10}$  à  $10^{-7}$  M, concentration qui, en l'absence de candésartan, produit une courbe dose-réponse complète. *In vitro*, le [<sup>3</sup>H]-candésartan se dissocie 5 fois plus lentement des membranes de cortex surrénalien de bovin ( $t_{1/2} = 66$  min) que l'angiotensine II marquée à l'<sup>125</sup>I ( $t_{1/2} = 12$  min).

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

**Tableau VI — Toxicité aiguë.**

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL <sub>50</sub>
Intrapéritonéale	Souris	F	891
		M	807
Intrapéritonéale	Rat	F	1210
		M	940
Intraveineuse	Souris	F	1170
		M	1120
Intraveineuse	Rat	F	1550
		M	1350
Orale (étude avec le métabolite actif [candésartan] et avec des substances apparentées)	Souris	F	> 2000 mg/kg pour toutes les substances testées
		M	
Orale	Souris	F	> 2000 mg/kg
		M	
Orale	Rat	F	> 2000 mg/kg
		M	
Orale	Chien	M	> 2000 mg/kg
Orale (étude de 4 semaines)	Singe	F	> 60 mg/kg
		M	

**Toxicité chronique**

Le potentiel de toxicité du candésartan cilexétel a été étudié dans une série d'essais sur la toxicité orale de doses répétées administrées 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 » (DSET) étaient de 10 mg/kg/jour chez le rat et de 20 mg/kg/jour chez le chien.

**Tableau VII — Toxicité de doses orales répétées.**

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 Alimentaire	0 600 2000 6000	↓ de la consommation de nourriture chez les F sous 2000 mg et chez les M+F sous 6000 mg. ↑ N <sub>2</sub> uréique chez les M sous ≥ 600 mg, et chez les F sous 6000 mg. ↓ □ de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine dans les groupes sous ≥ 2000 mg. Hématopoïèse splénique extramédullaire 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. DSET : 2000 mg/kg/jour.

Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Résultats
Rat/F344	10 M+10 F	13 semaines Alimentaire	0 300 1000 3000	Ø décès. Inhibition du gain pondéral corporel chez les M sous $\geq 1000$ mg. Légère $\downarrow$ de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine chez les F recevant 300 mg et les M+F sous $\geq 1000$ mg. $\uparrow$ du phosphore inorganique dans tous les groupes de M, $\downarrow$ des triglycérides (M sous $\geq 1000$ mg) et $\uparrow$ du cholestérol (M sous 3000 mg).
Rat/F344/ Jcl	10 M+10 F	26 semaines Orale	0 1 10 100 1000	Ø décès lié au traitement, Ø anomalie ni signes cliniques à l'ophtalmoscopie et à l'analyse d'urine. $\downarrow$ du gain pondéral corporel et de la consommation de nourriture (M sous 1000 mg, semaine 25). $\uparrow$ de la consommation d'eau et du débit urinaire (M sous 100 – 1000 mg). $\uparrow$ des paramètres érythrocytaires (M sous 10 – 1000 mg; F sous 100 – 1000 mg). $\downarrow$ du poids du cœur chez tous les animaux sauf les M sous 1 mg. $\uparrow$ du rapport poids rénal/poids corporel chez les M sous $\geq 10$ mg et chez les F sous $\geq 100$ mg. Chez M sous 1000 mg, $\uparrow$ du poids des surrénales, $\downarrow$ du poids du thymus. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires et prolifération de l'intima des artères interlobulaires des reins chez les M+F sous 10-1000 mg. Légère $\uparrow$ des cas d'érosion gastrique chez les M+F sous 1000 mg. DSET : 10 mg/kg/jour.
Rat/F344/Jcl	10 M+10 F	Étude de 2 semaines sur le candésartan cilexétel et les substances apparentées; voie orale	300 (283,2 mg [candésartan cilexétel] + 16,8 mg [substances apparentées])	Ø effet des substances apparentées sur les variations causées par le candésartan cilexétel seul. Ø effet toxique causé par les substances apparentées.
Beagle	3 M+3 F	29 – 31 jours Gavage oral	0 20 100 300	Ø décès durant l'administration du médicament. $\downarrow$ 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 rénale de cellules mononucléaires chez 2 F sous 100 mg et 2 F sous 300 mg. Érosion de la muqueuse gastrique chez 1 F sous 300 mg. Ø anomalie testiculaire. DSET : 20 mg/kg/jour.
Beagle	4 M+4 F	26 semaines Orale	0 4 20	Inhibition du gain pondéral corporel et $\downarrow$ des paramètres érythrocytaires chez les F sous 100 mg. Hypertrophie des cellules

Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Résultats
			100	juxtaglomérulaires à toutes les doses. Concentrations plasmatiques de candésartan cilexétil dose-dépendantes.
Beagle	4 M+4 F	52 semaines Orale	0 4 20 100 300	Ø signe clinique ou effet sur poids corporel, la consommation de nourriture, les paramètres physiologiques, le débit urinaire, la consommation d'eau, les paramètres hématologiques, la coagulation ou le poids des organes. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires à toutes les doses. ↑ □ de la régénéscence des tubules rénaux sous 100 – 300 mg. Concentrations plasmatiques de candésartan cilexétil et du métabolite M II dose-dépendantes. DSET : 20 mg/kg/jour chez le chien.

## Études sur la reproduction et le développement

### Fertilité

Aucun effet indésirable n'a été observé sur les organes reproducteurs lors des études sur la fécondité de rats mâles et femelles. Chez les mâles, l'administration de doses de candésartan cilexétil de 0 à 300 mg/kg/jour pendant une période allant de 9 semaines avant l'accouplement jusqu'au jour précédant la nécropsie n'a pas eu d'incidence sur la capacité d'accouplement, la fécondité et les résultats observés à la nécropsie. De semblables résultats ont été observés chez les femelles traitées pendant une période de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de la gestation. Aucune anomalie liée au traitement n'a été observée chez les fœtus quant à ce qui a trait à la mortalité, au poids, au rapport des sexes, au placenta et aux résultats de l'examen des structures externes, des viscères et du squelette.

### Effets sur le développement des reins

Des études menées chez les animaux ayant reçu du candésartan cilexétil ont révélé des lésions fœtales tardives et néonatales dans le rein. On croit que ce mécanisme est déclenché par médiation pharmacologique en raison des effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le SRAA joue un rôle crucial dans le développement des reins. Il a été démontré que l'inhibition du SRAA menait à un développement anormal des reins chez de très jeunes souris. L'administration de médicaments qui agissent directement sur le SRAA, tels que le candésartan cilexétil, peut altérer le développement normal des reins. Par conséquent, TEVA-CANDESARTAN est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Pouvoir mutagène**

Les études *in vitro* (pouvoir mutagène bactérien, mutation génétique dans des 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. D'après une étude effectuée avec des doses maximales des métabolites du candésartan (2,5 et 5 mM dans la série des traitements de 24 heures et 1,25 et 2,5 mM dans la série des traitements de 48 heures), il



semble que les aberrations chromosomiques observées, à savoir une sorte de rupture, procèdent d'un pouvoir clastogène à médiation cytotoxique. Des études *in vivo* (test des micronoyaux chez la souris et test de la synthèse d'ADN non programmée chez le rat) indiquent que le candésartan cilexétil et ses métabolites ne sont pas mutagènes ni clastogènes.

### **Pouvoir carcinogène**

Le pouvoir carcinogène du candésartan cilexétil a été étudié chez le rat (50 mâles et 50 femelles par groupe) après administration, par le biais de l'alimentation, de doses de 100, 300 ou 1000 mg/kg/jour pendant 24 mois. Aucune modification du profil tumoral n'a été observée. Aucune modification du profil tumoral n'a été observée non plus dans une étude de 2 ans menée chez la souris, dans le cadre de laquelle les animaux ont reçu des doses quotidiennes de candésartan cilexétil de 3 mg, 10 mg, 30 mg ou 100 mg/kg/jour administrées par gavage.

## RÉFÉRENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Trachtman H, Hainer JW, Sugg J, Teng R, Sorof JM, Radcliffe J, for the Candesartan in children with Hypertension (CINCH) Investigators. Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 743-50.
9. 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.
10. Monographie d'ATACAND<sup>®</sup>, AstraZeneca Canada Inc. Date de révision : 19 février 2016, numéro de contrôle : 187873.

11. Étude de biodisponibilité comparative (Étude n° 2009-2203) sur les comprimés Teva-Candesartan à 32 mg et les comprimés ATACAND<sup>®</sup> à 32 mg, menée chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr<sup>r</sup>TEVA-CANDESARTAN**  
**Comprimés de candésartan cilexétel**  
**8 mg, 16 mg et 32 mg**

**Veillez lire attentivement le contenu du présent dépliant avant de commencer à prendre TEVA-CANDESARTAN et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-CANDESARTAN. Consultez un professionnel de la santé pour en savoir davantage sur votre état de santé et le traitement que vous suivez, et demandez-leur s'ils disposent de nouveaux renseignements sur TEVA-CANDESARTAN.**

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-CANDESARTAN est un médicament utilisé pour traiter :

- l'hypertension (haute pression) chez les adultes;
- l'hypertension chez les enfants (6 à 17 ans);
- l'insuffisance cardiaque chez les adultes.

##### Les effets de ce médicament :

TEVA-CANDESARTAN est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui se termine par « SARTAN ».

Ce médicament ne guérit pas votre maladie, mais il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre TEVA-CANDESARTAN tous les jours même si vous vous sentez bien.

Le candésartan cilexétel agit principalement en relaxant les artères, ce qui facilite la circulation du sang et par conséquent, abaisse la tension artérielle.

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

Ne prenez pas TEVA-CANDESARTAN si l'une des situations suivantes vous concerne :

- Vous êtes allergique au candésartan cilexétel ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation.
- Vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) accompagnée d'une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou d'une difficulté soudaine à respirer ou à avaler après avoir pris un ARA. Veillez à en informer votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien si cela vous est déjà arrivé.
- Vous prenez déjà un médicament pour abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (comme Rasilez) et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre TEVA-CANDESARTAN pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même entraîner son décès.
- Vous allaitez. Il est possible que TEVA-CANDESARTAN passe dans le lait maternel.

- TEVA-CANDESARTAN ne doit pas être administré aux enfants de moins de 1 an.
- Vous êtes atteint de l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose
  - déficit en lactase de Lapp
  - syndrome de malabsorption du glucose-galactose étant donné que le lactose est un ingrédient non médicamenteux de TEVA-CANDESARTAN.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Le candésartan cilexétel.

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon pré-gélatinisé, carmellose calcique, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge, poloxamère 188, povidone et stéarate de magnésium.

##### Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-CANDESARTAN est offert en comprimés de 8 mg, 16 mg et 32 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes – Grossesse**  
**TEVA-CANDESARTAN ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous apprenez que vous êtes enceinte pendant le traitement, cessez de prendre ce médicament et communiquez avec votre médecin, une infirmière ou un pharmacien le plus rapidement possible.**

Avant de prendre TEVA-CANDESARTAN, avisez votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien si l'une des situations suivantes vous concerne :

- Vous avez eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).
- Vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Vous avez eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque.
- Vous êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du cœur, du foie ou des reins.
- Vous êtes sous dialyse.
- Vous êtes déshydraté ou vous présentez une transpiration, une diarrhée ou des vomissements excessifs.
- Vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner tout en conservant le potassium) ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole).
- Vous suivez un régime alimentaire à teneur réduite en sel.
- Vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle. L'association

avec TEVA-CANDESARTAN n'est pas recommandée.

- Vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). On reconnaît les IECA par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui se termine par « PRIL ».
- Vous prenez un IECA en même temps qu'un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (p. ex. spironolactone, éplérénone), une classe de médicaments utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

**Conduite automobile et utilisation de machines :** Évitez

d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière avant de connaître les effets de TEVA-CANDESARTAN sur vous. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent survenir, surtout après la première dose ou une augmentation de la dose.

**Si vous prenez actuellement TEVA-CANDESARTAN et que vous devez vous faire opérer, mentionnez au médecin ou au dentiste que vous prenez ce médicament avant qu'il ne vous administre un agent anesthésique.**

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, il existe un risque d'interaction entre TEVA-CANDESARTAN et d'autres substances médicamenteuses. Informez votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par d'autres médecins, ainsi que les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-CANDESARTAN :

- les agents qui accroissent la concentration de potassium dans le sérum, comme les substituts de sel qui contiennent du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner), ou d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole);
- le lithium utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure (p. ex. ibuprofène, naproxène et célécoxib);
- les médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques, les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez) et les IECA;
- les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (p. ex. spironolactone, éplérénone) et les IECA utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

La posologie de TEVA-CANDESARTAN est différente pour chaque personne.

Prenez TEVA-CANDESARTAN exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Il est recommandé de prendre votre

dose environ à la même heure chaque jour.

Il faut prendre TEVA-CANDESARTAN une fois par jour. Par conséquent, si votre médecin vous a prescrit 2 comprimés par jour, prenez-les en même temps, à moins d'indication contraire de sa part.

Vous pouvez prendre TEVA-CANDESARTAN à jeun ou non, mais de préférence de la même façon chaque jour.

Avalez les comprimés avec un verre d'eau.

**Dose habituelle :**

Des doses plus faibles peuvent être requises si vous prenez d'autres médicaments ou si vous êtes également atteint d'autres maladies.

**Hypertension chez les adultes :**

**Dose initiale recommandée :** 16 mg, une fois par jour

**Dose quotidienne totale :** 8 mg à 32 mg, une fois par jour

**Hypertension chez les enfants (6 à 17 ans) :**

- Enfants pesant moins de 50 kg :  
**Dose initiale recommandée :** 4 mg, une fois par jour  
**Dose maximale :** 8 mg, une fois par jour
- Enfants pesant 50 kg ou plus :  
**Dose initiale recommandée :** 8 mg, une fois par jour  
**Dose maximale :** 16 mg, une fois par jour

TEVA-CANDESARTAN ne doit pas être administré aux enfants de moins de 1 an, étant donné qu'il peut nuire aux reins en développement.

**Insuffisance cardiaque chez les adultes :**

**Dose initiale habituellement recommandée :** 4 mg, une fois par jour. Si le patient le tolère, cette dose est graduellement doublée (environ toutes les 2 semaines) jusqu'à ce que la dose cible soit atteinte.

**Dose cible :** 32 mg, une fois par jour

**Surdosage :**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre une dose de TEVA-CANDESARTAN et qu'il ne s'est pas écoulé plus de 12 heures depuis le moment où vous auriez dû la prendre, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli et poursuivez ensuite votre traitement comme d'habitude. Par contre, s'il s'est écoulé plus de 12 heures, omettez la dose oubliée et prenez tout simplement la dose suivante, à l'heure prévue.

**Ne prenez jamais deux fois plus de comprimés pour compenser une dose oubliée.** Si vous n'êtes toujours pas certain

de ce que vous devriez faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Voici certains des effets secondaires possibles :

- Étourdissements, chutes
- Somnolence, insomnie
- Éruption cutanée
- Diarrhée, vomissements
- Maux de tête
- Douleur dans le dos ou les jambes, crampes musculaires
- Toux
- Maux de gorge
- Bouche sèche
- Symptômes du rhume
- Pneumonie
- Évanouissement
- Confusion

Les effets secondaires sont semblables chez les adultes et les enfants, mais ils peuvent être plus fréquents chez les enfants.

**Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à l'infirmière ou au pharmacien.**

Comme TEVA-CANDESARTAN peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
Hypotension : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	X		
Battements cardiaques, rapides, lents ou irréguliers	X		
Hausse du taux sanguin de potassium : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		X	
<b>Peu fréquent</b>			

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez
Réactions allergiques : éruption cutanée; urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge; difficulté à avaler ou à respirer			X
Troubles des reins : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		X	
Hématurie (sang dans l'urine)		X	
Troubles du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		X	
Essoufflement, difficulté à respirer (dyspnée, œdème pulmonaire)	X		
<b>Rare</b>			
Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexplicquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine brunâtre/foncée		X	
<b>Très rare</b>			
Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (« bleus »), saignement, fatigue et faiblesse		X	
<b>Fréquence inconnue</b>			
Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui persiste ou qui s'intensifie en position couchée, nausées et vomissements		X	
Douleur thoracique		X	
Accident vasculaire cérébral : faiblesse ressentie dans le visage ou le bras, anomalies de la parole et vue brouillée, perte de conscience		X	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-CANDESARTAN, veuillez communiquer avec votre médecin,*

*l'infirmière ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Si, la première fois que vous ouvrez l'emballage, vous remarquez que la pellicule de plastique ou la feuille d'aluminium est endommagée au point d'exposer un comprimé, demandez au pharmacien d'inspecter l'emballage.
- Étant donné que les comprimés TEVA-CANDESARTAN sont protégés par leur emballage, il est préférable de les conserver dans l'emballage d'origine à la température ambiante, dans un endroit sec. Ne gardez pas TEVA-CANDESARTAN dans la salle de bain.
- **Gardez TEVA-CANDESARTAN hors de la vue et de la portée des enfants.** Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils auront tendance à vous imiter.
- Ne conservez pas vos comprimés TEVA-CANDESARTAN passé la date de péremption indiquée sur l'emballage. Jetez les médicaments dont vous n'avez plus besoin de manière appropriée. Pour des conseils à ce sujet, adressez-vous à votre pharmacien.
- **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 fini tous les comprimés.

## Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
  - Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
  - Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
    - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
    - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9
- Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :

1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)  
1 (877) 777-9117 (français)  
ou en écrivant à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce dépliant a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : Le 2 mai 2016