

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

Pr **ACT CANDÉSARTAN**

comprimés de candésartan cilexétil

à 4 mg, à 8 mg, à 16 mg et à 32 mg

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

Actavis Pharma Company  
6733 Mississauga Road, Suite 400  
Mississauga (Ontario)  
Canada  
L5N 6J5

Date de révision :  
03 mai 2016

N<sup>o</sup> de contrôle: 194118

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>26</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	26
ESSAIS CLINIQUES .....	27
TOXICOLOGIE .....	32
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....</b>	<b>37</b>

## Pr ACT CANDESARTAN

Comprimés de candésartan cilexétel

### PARTIE 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 4 mg, à 8 mg, à 16 mg et 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

ACT CANDESARTAN (candésartan cilexétel) est indiqué pour :

- Hypertension
  - Le traitement de l'hypertension essentielle d'intensité légère à modérée.
  - ACT 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 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 inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

**Personnes âgées (> 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 rapports d'expérience clinique 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.

**Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) :**

- Hypertension

ACT CANDESARTAN est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans (voir ESSAIS CLINIQUES).

- Insuffisance cardiaque

L'innocuité et l'efficacité du candésartan cilexétel ATACAND 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

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

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou tout composant du contenant (pour une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie).
- Enfants âgés de moins de 1 an.
- Grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Cas particuliers, Grossesse**).
- Allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Cas particuliers, Allaitement**).
- Association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) ou une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) et Troubles rénaux, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénineangiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).
- Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

## 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 mortalités fœtales. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec ACT CANDESARTAN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse).

### Troubles cardiovasculaires

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

Des données indiquent que l'administration concomitante 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 l'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée ou grave ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Par conséquent, l'utilisation d'ACT CANDESARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris d'ACT CANDESARTAN, avec d'autres agents inhibant le 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, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie.

On doit éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA 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 sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

#### **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 ou de vomissements, ou subissant une intervention chirurgicale sous anesthésie. Chez ces patients, en raison de la possibilité d'une chute de la tension artérielle (TA), 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.

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

Une trithérapie comprenant Atacand, un inhibiteur de l'ECA et un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes dans l'insuffisance cardiaque n'est également pas recommandée. Le recours à une telle association doit se faire sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

### **Sténose valvulaire**

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

### **Troubles endocriniens et métaboliques**

#### **Hyperkaliémie**

Insuffisance cardiaque : Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque traités avec ACT CANDESARTAN, une hyperkaliémie peut survenir. Pendant le traitement avec ACT CANDESARTAN 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.

### **Généralités**

#### **Conduite et utilisation de machines**

L'effet de candésartan cilexétil sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a pas été évalué. Toutefois, selon les propriétés pharmacodynamiques de candésartan cilexétil, il est peu probable que ce médicament ait un effet sur cette capacité. Si on conduit ou on fait fonctionner des machines, il faut savoir que des étourdissements et de la fatigue peuvent survenir pendant le traitement.

### **Rénal**

#### **Insuffisance rénale**

À la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), 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 SRAA, 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 d'ACT CANDESARTAN, ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 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).

Procéder à une évaluation adéquate de la fonction rénale pendant le traitement avec ACT CANDESARTAN.

Insuffisance cardiaque : 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 d'ACT CANDESARTAN et/ou de restaurer la volémie. Il est recommandé de surveiller la créatinine sérique pendant l'augmentation de la dose et à intervalles réguliers par la suite.

### **Transplantation rénale**

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

### **Cas particuliers**

#### **Grossesse :**

ACT CANDESARTAN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration à des femmes enceintes de médicaments qui agissent directement sur le SRAA peut entraîner la morbidité et la mortalité chez le fœtus et le nouveau-né. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec ACT CANDESARTAN.

Les données épidémiologiques concernant le risque d'effet tératogène suivant l'exposition à des IECA 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 probantes 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 que l'on constate une grossesse, il faut interrompre immédiatement le traitement par un ARA 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.

**Données animales :** Des doses orales  $\geq 10$  mg de candésartan cilexétil/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 cilexétil 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 et le poids des fœtus ni sur le développement externe, viscéral ou squelettique. Aucune toxicité maternelle ni aucun effet indésirable sur le développement foetal n'ont été observés lorsque des doses  $\leq 1000$  mg de candésartan cilexétil/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.

### **Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) :**

Exposition *in utero* : Il faut surveiller étroitement l'apparition d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez les nourrissons ayant des antécédents d'exposition *in utero* à 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 cilexétil n'est pas éliminé du plasma par la dialyse.

Données animales – Développement du cœur : Dans les études précliniques chez des rats nouveau-nés/jeunes 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 < 17 ans qui ont 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 prononcé chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races.

Patients présentant une déplétion volémique : Pour 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 avec ACT CANDESARTAN ne devrait être entrepris que sous surveillance médicale étroite et une dose de départ plus faible devrait être envisagée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants et adolescents).



Insuffisance rénale : Candésartan cilexétil n'a pas été évalué chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants et adolescents).

On ne dispose d'aucune expérience concernant l'administration de candésartan cilexétil chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans qui ont reçu une greffe de rein.

Insuffisance hépatique : Il n'existe aucune donnée sur les effets de candésartan cilexétil chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique.

Diabète de type 1 : On ne dispose d'aucune expérience concernant l'administration de candésartan cilexétil chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans atteints de diabète de type 1.

**Gériatrie (> 65 ans)** : Aucune différence générale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés (> 65 ans) et les sujets plus jeunes. De plus, d'autres rapports d'expérience clinique 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**

#### **Hypertension**

##### **Adultes**

Les effets indésirables potentiellement graves signalés dans de rares cas avec le candésartan cilexétil dans des essais cliniques contrôlés ont été la syncope et l'hypotension.

##### **Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) :**

Le profil d'effets indésirables associé à candésartan cilexétil dans le traitement de l'hypertension chez les enfants a semblé comparable à celui observé chez les adultes. Toutefois, la fréquence de toutes les manifestations indésirables semblait plus élevée.

Une arythmie sinusale, un effet qui n'a pas été signalé chez les adultes, a été observée chez 2,9 % et 2,0 % des patients ayant pris candésartan cilexétil pendant 4 semaines et un an, respectivement.

#### **Insuffisance cardiaque**

Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque et traités par le candésartan cilexétel dans les essais cliniques contrôlés ont été 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**

#### **Adultes**

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 patients traités pendant un an ou plus. Parmi ces patients, 8694 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 de 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.

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 cilexétel se sont produites chez  $\geq 1$  % des patients, peu importe le lien avec le médicament :

**Tableau 1 : Manifestations indésirables survenues chez  $\geq 1$  % des patients, sans égard au lien de causalité**

	<b>Candésartan cilexétel</b> <b>N = 1 388</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 573</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Dorsalgie	3,2	0,9
Fatigue	1,5	1,6
Douleurs abdominales	1,5	1,3
Œdème périphérique	1,0	0,7
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	1,9	1,3
Diarrhée	1,5	1,9

	<b>Candésartan cilexétil</b> <b>N = 1 388</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 573</b>
	(%)	(%)
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

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

### **Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans)**

On a évalué l'innocuité de candésartan cilexétil chez 240 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans durant un essai clinique contrôlé par placebo de 4 semaines et chez 235 enfants dans une étude de prolongation ouverte d'un an. Au total, 213 enfants de l'essai contrôlé par placebo se sont inscrits à l'étude ouverte. Cent soixante-dix-huit patients ont été traités pendant au moins un an.

Le profil d'effets indésirables de candésartan cilexétil chez les enfants a semblé comparable à celui observé chez les adultes. Toutefois, la fréquence de toutes les manifestations indésirables semblait plus élevée.

Dans l'essai clinique contrôlé par placebo, les manifestations indésirables les plus fréquentes ( $\geq 3$  % des patients) ont été la toux, les étourdissements, les céphalées, la douleur pharyngolaryngée et l'infection des voies respiratoires supérieures. Les étourdissements ont été la manifestation indésirable liée au médicament la plus fréquente.

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

Une arythmie sinusale, un effet qui n'a pas été signalé chez les adultes, a été observée chez 2,9 % et 2,0 % des enfants ayant pris candésartan cilexétil pendant 4 semaines et un an, respectivement.

### Insuffisance cardiaque

Le profil d'effets indésirables de candésartan cilexétil chez les patients adultes 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 candésartan cilexétil administré à des doses quotidiennes totales  $\leq 32$  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.

Dans ces études, les manifestations indésirables suivantes signalées avec le candésartan cilexétil se sont produites chez  $\geq 1$  % des patients et à une fréquence supérieure à celle notée avec le placebo, peu importe le lien avec le médicament :

**Tableau 2 Manifestations indésirables signalées dans les études CHARM-Alternative et CHARM-Added et survenues à une fréquence de  $\geq 1$  % sans égard au lien de causalité avec le médicament**

	<b>candésartan cilexétil n=2289</b>	<b>Placebo n=2287</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 des voies biliaires</b>		
Cholélithiase	1,1	0,9
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
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
<b>Troubles musculo-squelettiques</b>		
Arthrose	1,2	1,0
<b>Troubles du système nerveux</b>		

Étourdissements	3,4	2,1
Céphalées	1,0	0,7
<b>Appareil urinaire</b>		
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 > 1 patient, et à une fréquence supérieure à celle notée avec le placebo) :

Organisme entier : allergie, asthénie, douleurs, syncope.

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

Troubles du système nerveux central et périphérique : hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, vertige.

Troubles gastro-intestinaux : constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, mal de dents.

Troubles auditifs : acouphène.

Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie.

Troubles musculo-squelettiques : arthrite, arthropathie, myalgie, myopathie, douleurs squelettiques, troubles des tendons.

Troubles hématologiques : anémie, épistaxis.

Troubles psychiatriques : dépression, impuissance, névrose.

Troubles de la reproduction : symptômes de ménopause.

Mécanismes de résistance : otite.

Troubles respiratoires : laryngite.

Troubles de la peau : eczéma, prurit, éruptions cutanées, problèmes cutanés, transpiration, (rarement) urticaire.

Troubles urinaires : anomalies urinaires, cystite.

Troubles de la vision : conjonctivite.

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

Parmi les manifestations indésirables rapportées à un taux  $\geq 0,5$  % chez > 3200 patients traités partout dans le monde, mentionnons : anxiété, dyspnée, fièvre, gastro-entérite, hématurie, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, palpitations, somnolence, tachycardie et

taux accrus de créatinine phosphokinase.

### Insuffisance cardiaque

Les manifestations indésirables suivantes se sont produites chez < 1 % des patients traités avec candésartan cilexétil, mais chez  $\geq 2$  patients et à une fréquence plus élevée dans le groupe candésartan cilexétil que dans le groupe placebo (études CHARM-Alternative et CHARM Added).

Troubles de la peau et des annexes cutanées : œdème de Quincke, prurit, éruptions cutanées.

Troubles hépatiques et des voies biliaires : anomalies de la fonction hépatique.

Troubles des Leucocytes et des mécanismes de 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 normaux de laboratoire ont été rarement associés à l'administration de 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 %, respectivement, des patients traités avec candésartan cilexétil en monothérapie, comparativement à 0,2 et 0,4 %, respectivement, des patients qui ont pris le placebo.

*Potassium sérique* : Une légère hausse (hausse moyenne de 0,1 mEq/L) 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 peu fréquentes de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ont été observées, ainsi que des réductions du sodium.

*Hémoglobine et hémocrite* : On a observé de légères baisses du taux d'hémoglobine et d'hémocrite (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**

Dans le cadre des activités de pharmacovigilance, les effets suivants ont été rapportés chez des patients traités par candésartan cilexétel:

**Troubles associés aux systèmes sanguin et lymphatique :** thrombocytopénie.

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

**Troubles digestifs :** anomalie de la fonction hépatique et hépatite.

**Troubles gastro-intestinaux :** pancréatite.

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration :** douleurs thoraciques, malaise, mort subite.

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

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

**Infections et infestations :** pneumonie.

**Examens :** chute, hausse de la créatininémie.

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

**Troubles musculo-squelettiques :** douleur musculaire, faiblesse musculaire, myosite et 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 cutanées :** éruption cutanée, prurit, urticaire.

**Troubles du système génito-urinaire** : atteinte rénale, y compris insuffisance rénale, chez des personnes âgées sensibles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Troubles rénaux**, **Insuffisance rénale** pour la définition de patients sensibles).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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.

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

### Interactions médicament-médicament

*La liste de médicaments du tableau 3 se base sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles en raison de l'ampleur prévue et de la gravité de l'interaction (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).*

**Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec candésartan cilexétel**

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Agents augmentant le potassium sérique	T	Candésartan cilexétel ralentit la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments de potassium, ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole) 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.
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, <b>Troubles cardiovasculaires</b> , <b>Hypotension</b> et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été



Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire d'ordre clinique
			repérée avec les diurétiques thiazidiques chez des patients traités avec de l'hydrochlorothiazide à une dose $\leq 25$ mg et candésartan cilexétil à une dose de 16 mg pendant 8 semaines.
Digoxine	EC	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'ASC ou de la Cmax pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétil administré seul.	Aucun ajustement 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'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des 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 une insuffisance rénale aiguë) lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (Voir CONTRE-INDICATIONS). L'emploi combiné d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandé [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <b>Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)</b> ].
Énalapril	EC	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.	La posologie peut devoir être ajustée en fonction de la réponse du patient.
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 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	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.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		fonction rénale.	
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 sujets stabilisés avec de la warfarine.	Aucun ajustement posologique.
Autres	EC	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 cilexétel à des volontaires sains.	Aucun ajustement posologique.

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

### **Interactions médicament-aliment**

ACT CANDESARTAN se prend avec ou sans aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La posologie d'ACT CANDESARTAN doit être individualisée.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

ACT CANDESARTAN doit être administré une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments.

### **Hypertension**

#### **Adultes**

Avant d'entreprendre le traitement avec ACT 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 ACT 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 d'ACT CANDESARTAN en monothérapie est de 16 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes totales d'ACT CANDESARTAN devraient varier entre 8 et 32 mg. Des doses > 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 ACT 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 ACT CANDESARTAN avec prudence, vu que ces patients peuvent présenter une carence volumique et 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 ACT 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 par les diurétiques, il faut administrer ACT 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**

*Insuffisance hépatique légère à modérée* : Aucun ajustement posologique n'est requis.

*Insuffisance hépatique grave et/ou cholestase* : L'expérience 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**

*Insuffisance rénale légère* : Aucun ajustement posologique n'est requis.

*Insuffisance rénale modérée à grave ou patients devant subir une dialyse* : Il faut envisager d'entreprendre le traitement avec une dose initiale plus faible, soit 4 mg.

### **Personnes âgées (> 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, **Personnes âgées**).

### **Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans)**

- Patients pesant < 50 kg : La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par jour.

Chez certains patients dont la tension artérielle n'est pas adéquatement maîtrisée, la dose peut être portée à 8 mg une fois par jour.

La dose quotidienne maximale est de 8 mg.

- Patients pesant  $\geq$  50 kg : La dose initiale recommandée est de 8 mg une fois par jour.

Chez certains patients dont la tension artérielle n'est pas adéquatement maîtrisée, la dose peut être portée à 16 mg une fois par jour.

La dose quotidienne maximale est de 16 mg.

La dose doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle.

L'effet antihypertensif est presque complet après 4 semaines de traitement.

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

Pour 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 avec ACT CANDESARTAN ne devrait être entrepris que sous surveillance médicale étroite et une dose de départ plus faible que la dose initiale générale indiquée ci-dessus devrait être envisagée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers, Enfants et adolescents).

### 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 de 32 mg une fois par jour est obtenue en doublant la dose à intervalles de 2 semaines environ, selon la tolérance du patient. ACT CANDESARTAN peut être administré en concomitance avec d'autres agents utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, notamment les IECA, les bêta -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.

#### **Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans)**

L'innocuité et l'efficacité candésartan cilexétel 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**

Si un patient oublie de prendre une dose d'ACT CANDESARTAN 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 dose suivante.

**Il ne faut jamais prendre une double dose d'ACT CANDESARTAN pour compenser les doses oubliées.**

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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 chez des adultes ( $\leq 672$  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 isotonique salée, 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 SRAA; 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 AT<sub>1</sub> 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 AT<sub>2</sub> 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 AT<sub>1</sub> que pour les récepteurs AT<sub>2</sub>. Le solide lien entre le candésartan et le récepteur AT<sub>1</sub> 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 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.

Les concentrations plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II, et l'activité plasmatique de la rénine ont augmenté de façon liée à la dose après une administration unique et des administrations répétées de candésartan cilexétel à des sujets adultes 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<sub>max</sub>) 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 cilexétil 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 cilexétil marqué au  $^{14}\text{C}$ , environ 33 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 67 % dans les fèces.

Après une dose intraveineuse (i.v.) de candésartan marqué au  $^{14}\text{C}$ , 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  $\leq 32$  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 uniques répétées.

### **Cas particuliers**

**Personnes âgées :** La concentration plasmatique de candésartan était plus élevée chez les personnes âgées ( $\geq 65$  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 eu d'accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif chez ces sujets après des administrations uniques répétées.

**Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) :** Des enfants hypertendus (âgés de 6 à 17 ans) qui ont reçu une dose de 16 mg de candésartan cilexétil ont présenté une exposition au médicament semblable à celle des adultes à qui l'on a administré la même dose. Les paramètres pharmacocinétiques ( $C_{\max}$  et ASC) n'ont pas été modifiés par l'âge, le sexe ou le poids corporel. Les études de détermination de la dose de candésartan cilexétil ont révélé une augmentation des concentrations plasmatiques de candésartan liée à la dose.

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

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

### **Insuffisance hépatique :**

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.

Insuffisance hépatique modérée à grave : Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC ont augmenté jusqu'à 5 fois dans un très petit groupe de patients, après la prise d'une dose unique de 16 mg de candésartan (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

### **Insuffisance rénale :**

Insuffisance rénale légère à modérée ( $Cl_{créat}$  de 31 à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>): 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 ( $Cl_{créat} > 60$  l/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée.

Insuffisance rénale grave ( $Cl_{créat}$  de 15 à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>): Les hausses de la  $C_{max}$  et de l'ASC ont été 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.

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

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conservez entre 15 et 30 °C.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques**

Les comprimés d'ACT CANDESARTAN sont préparés pour une administration par voie orale et sont offerts en comprimés de 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg selon les descriptions suivantes:

Les comprimés d'ACT CANDESARTAN de 4 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, ronds, biconvexes et sécables, portant l'inscription « CD » d'un côté et « > » », de l'autre.

4

Les comprimés d'ACT CANDESARTAN de 8 mg sont de couleur rose pâle, ronds, biconvexes et sécables, portant l'inscription « CD » d'un côté et « > » », de l'autre.

8



Les comprimés d'ACT CANDESARTAN de 16 mg sont de couleur rose, ronds, biconvexes et sécables, portant l'inscription « CD » d'un côté et « > » , de l'autre

16

Les comprimés d'ACT CANDÉSARTAN de 32 mg sont de couleur rose, ronds, biconvexes et sécables, portant l'inscription « CD » d'un côté et « > » , de l'autre

32

### **Composition**

Ingrédient médicamenteux : candésartan cilexétil à 4 mg, à 8 mg, à 16 mg ou à 32 mg.

Ingrédients non médicinaux : 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.

### **Conditionnement**

Les comprimés d'ACT CANDESARTAN de 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg sont offerts en flacons de PEHD de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées en dose unitaire contenant 30 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

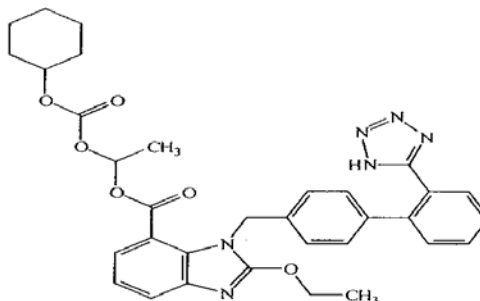
Dénomination commune : Candésartan cilexétil

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

Formule moléculaire :  $C_{33}H_{34}N_6O_6$

Masse moléculaire : 610,67 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Le candésartan cilexétil 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

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

## 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 d'ACT CANDESARTAN (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 <b>non corrigées quant à la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test*	Référence †	Rapport de moyennes géométriques (%) ‡	Intervalle de confiance à 90 % ‡
ASC <sub>T</sub> (ng·h/ml)	308,66 318,63 (24,7)	331,10 338,21 (20,7)	93,22	85,52-101,61
ASC <sub>∞</sub> (ng·h/ml)	329,20 338,56 (23,4)	349,97 357,32 (20,5)	94,06	86,88-101,84
C <sub>max</sub> (ng/ml)	34,20 35,56 (27,0)	37,59 38,95 (26,5)	90,97	82,01-100,90
T <sub>max</sub> § (h)	4,00 (3,00-6,00)	4,50 (2,50-6,00)		
T <sub>1/2</sub> † (h)	9,19 (25,6)	9,10 (24,6)		

\* Produit mis à l'essai : comprimés de 4 mg de candésartan cilexétel (Cobalts Pharmaceuticals Company, actuellement nommé, Actavis Pharma Company, Canada)

† Produit de référence canadien : Atacand<sup>MD</sup> (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 d'ACT CANDESARTAN (candésartan cilexétel) et d'Atacand<sup>MD</sup> (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 <b>non corrigées quant à la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test*	Référence †	Rapport de moyennes géométriques (%) ‡	Intervalle de confiance à 90 % ‡
ASC <sub>T</sub> (ng·h/ml)	2208,97 2311,81 (29,3)	2490,47 2615,87 (30,7)	88,70	83,20-94,56
ASC <sub>∞</sub> (ng·h/ml)	2364,51 2482,20 (30,0)	2645,98 2781,10 (30,3)	89,36	83,59-95,53
C <sub>max</sub> (ng/ml)	172,29 187,21 (37,7)	213,72 231,89 (40,0)	80,61	73,63-88,25
T <sub>max</sub> § (h)	5,00 (2,50-10,00)	4,50 (2,03-8,00)		
T <sub>1/2</sub> † (h)	12,38 (39,4)	12,66 (44,2)		

\* Produit mis à l'essai : comprimés de 4 mg de candésartan cilexétel (Cobalts Pharmaceuticals Company, actuellement nommé, Actavis Pharma Company, Canada)

† Produit de référence canadien : Atacand<sup>MD</sup> (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

### **Adultes**

Candésartan cilexétel a entraîné une réduction de la tension artérielle liée 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 > 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 < 65 ans et ≥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 ≤1 an, l'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétel s'est maintenue, et aucun effet rebond n'a été observé après un arrêt brusque du traitement.

Candésartan cilexétel 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 cilexétel n'a eu aucun effet sur l'HbA<sub>1c</sub> moyenne à des doses allant de 8 à 16 mg.

### **Enfants et adolescents (âgés de 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 multicentrique de détermination de la dose, randomisée, à double insu et d'une durée de 4 semaines. Au total, 240 patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou une dose faible (2/4 mg), intermédiaire (8/16 mg) ou élevée (16/32 mg) de candésartan cilexétel selon un rapport de 1:2:2:2. Chez les enfants qui pesaient < 50 kg, les doses de candésartan cilexétel étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants qui pesaient ≥ 50 kg, les doses de candésartan cilexétel 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; l'âge moyen ± écart type était de 12,9 ± 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 souffraient d'hypertension artérielle primaire (90,2 %).

Une fois soustraite la valeur pour le placebo, l'effet des différentes doses sur la tension artérielle systolique et diastolique en position assise pendant le creux allait 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.

### *Comparaison*

L'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétel 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 cilexétel a réduit en moyenne la tension artérielle systolique et diastolique de 2 à 3 mm 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 cilexétel 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 cilexétel 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 avant le traitement. CHARM-Alternative (n = 2028) incluait des patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $\leq 40$  % qui n'étaient pas traités par un IECA en raison d'une intolérance. CHARM-Added (n = 2548) a été mené auprès de patients ayant une FEVG  $\leq 40$  % qui toléraient les IECA et étaient traités avec ces agents. Dans les deux études, les patients ont été randomisés pour prendre soit un placebo, soit du candésartan cilexétel comme ajout à un traitement standard. La dose de candésartan cilexétel 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  $\leq 4$  ans (médiane de 40 mois). Le traitement standard comprenait : diurétiques, bêta -bloquants, IECA, digoxine et spironolactone.

Le principal critère d'évaluation combiné, soit la mortalité cardiovasculaire (CV) ou la première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec candésartan cilexétel comparativement au placebo dans CHARM-Alternative (rapport des risques instantanés (RRI) : 0,77; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,67-0,89;  $p < 0,001$ ) et CHARM-Added (RRI : 0,85; IC à 95 % : 0,75-0,96;  $p = 0,011$ ). Ces données correspondaient à une réduction du risque relatif de 23 % et de 15 %, respectivement.

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

Critère d'évaluation (délai avant le premier événement)	candésartan cilexétel (n=1013)	Placebo (n=1015)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p (test de Mantel-Haenzel)	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 CV ou l'hospitalisation d'un patient pour le traitement de l'IC.

**Tableau 5 CHARM-Added : Principal critère d'évaluation et ses composantes**

Critère d'évaluation (délai avant le premier événement)	candésartan cilexétel (n=1276)	Placebo (n=1272)	Rapport des risques instantanés IC à 95 %)	Valeur p (test Mantel-Haenzel)	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%
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 CV ou l'hospitalisation d'un patient pour le traitement de l'IC.

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

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

Dans des bandes aortiques de lapins isolées de forme hélicoïdale, le candésartan à une concentration de  $3 \times 10^{-11}$  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 a 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  $^3\text{H}$  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  $^{125}\text{I}$  ( $t_{1/2} = 12$  min).

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

**Tableau 6 : Toxicité aiguë**

Voie d'administration	Espèce	Sexe	Valeurs de DL <sub>50</sub>
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	> 2000 mg/kg pour toutes les substances testées
		Mâle	
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  $\leq 26$  semaines chez le rat et  $\leq 1$  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 <sub>2</sub> uréique chez le M à $\geq 600$ mg, et chez la F sous 6000 mg. Réduction de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine sous $\geq 2000$ 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



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 par voie alimentaire	0 300 1000 3000	Aucun décès. Inhibition du gain de poids corporel chez le M sous $\geq 1000$ 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 $\geq 1000$ mg. Hausse du phosphore inorganique dans tous les groupes de M, réduction des triglycérides (M sous $\geq 1000$ 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 mort liée au traitement, aucune anomalie ni signes cliniques 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 prise 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 M sous $\geq 10$ mg, et chez F sous $\geq 100$ mg. Chez 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 M+F sous 10-1000 mg. Légère hausse des érosions gastriques chez M+F sous 1000 mg. « Pas d'effet toxique » : 10 mg/kg/jour.
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 mort 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

Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Résultats
				cilexétel liés 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 régénéscence des tubules rénaux sous 100-300 mg. Taux plasmatiques de candésartan cilexétel et de métabolite M II liés à la dose. « Pas d'effet toxique » : 20 mg/kg/jour chez le chien.

## Études sur la reproduction et le développement

### Fertilité

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.

### Effets sur le développement des reins

Les études chez les animaux avec le candésartan cilexétel 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 candésartan cilexétel, peut altérer le développement normal des reins. Par conséquent, ACT CANDESARTAN est contreindiqué chez les enfants âgés de < 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **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 cilexétel n'a aucune activité mutagène dans ces systèmes. Une étude aux doses supérieures 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) 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 l'administration à même l'alimentation pendant 24 mois à des doses de 100, de 300 et de 1000 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 candésartan cilexétil 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 candésartan cilexétil 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 CHARMAlternative 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 candésartan 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 candésartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Medical Journal* 2000; 321: 1440-1444.

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.

Weir MR, Weber MA, Neutel JM, Vendetti J, Michelson EL, Wang RY. Efficacy of candésartan cilexétil 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<sup>MD</sup> (candésartan cilexétil) des comprimés de 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) Canada. Numéro de contrôle de la préparation : 187873. Date de la révision : le 19 février 2016.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

#### Pr ACT CANDÉSARTAN Comprimés de candésartan cilexétel

Avant de commencer à prendre ACT CANDESARTAN et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, lisez cette notice attentivement. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ACT CANDESARTAN. Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien au sujet de votre maladie et de votre traitement et pour leur demander s'il existe de nouveaux renseignements sur ACT CANDESARTAN.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

ACT CANDESARTAN est utilisé pour traiter :

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

##### Les effets de ce médicament :

ACT CANDESARTAN est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par «SARTAN».

Ce médicament ne guérit pas votre maladie, mais aide plutôt à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre ACT CANDESARTAN régulièrement, même si vous vous sentez bien.

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 ACT CANDESARTAN:

- Si vous êtes allergique au candésartan cilexétel ou à tout autre ingrédient non médicinal de la préparation.
- Si vous avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout ARA. Cette réaction se manifeste par l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est arrivé.
- 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 enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre ACT CANDESARTAN pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même entraîner son décès.

- Si vous allaitez. Il est possible que candésartan cilexétel passe dans le lait maternel.
- l'enfant est âgé de moins d'un an. Si vous avez 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 médicinal d'ACT CANDESARTAN.

##### 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 :

ACT CANDESARTAN est offert en comprimés à 4 mg, à 8 mg, à 16 mg et à 32 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes - Grossesse**

ACT CANDESARTAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez ACT CANDESARTAN, cessez de prendre le médicament et communiquez à dès que possible avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Avant d'utiliser ACT CANDESARTAN, parlez à votre médecin, infirmière ou pharmacien :

- Si 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).
- Si vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Si vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque
- Si vous êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie, du cœur ou des reins,
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- Si vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium, un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de «pilule qui élimine l'eau») ou d'autres médicaments pouvant augmenter les

taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole).

- Si vous suivez un régime hyposodé.
- Si vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle. L'association avec ACT CANDESARTAN 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».
- Si vous prenez un IECA en même temps qu'un médicament qui appartient à une classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (p. ex. spironolactone, éplérenone). Ces médicaments sont utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

**Conduite et utilisation de machines :** Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à ACT CANDESARTAN. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent se produire, particulièrement après la première dose ou après l'augmentation de la dose.

**Si vous prenez actuellement ACT 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

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses peuvent se produire. Mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins, les suppléments de vitamines et de minéraux et ceux d'origine naturelle, ou les traitements de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec ACT CANDESARTAN sont :

- Agents augmentant le potassium sérique, comme les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium, un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de «pilule qui élimine l'eau») ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole).
- Lithium : utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, p. ex. ibuprofène, naproxène et célécoxib.
- Médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, notamment les diurétiques «pilules qui éliminent l'eau», les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).
- Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (p.ex. spironolactone, éplérenone) et inhibiteurs de l'ECA utilisés dans l'insuffisance cardiaque.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La posologie d'ACT CANDESARTAN est personnalisée.

Prenez ACT CANDESARTAN exactement comme votre médecin l'a prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.

Il faut prendre d'ACT 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.

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

Avalez les comprimés ACT CANDESARTAN avec un verre d'eau.

ACT CANDESARTAN est offert en flacons de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées en dose unitaire contenant 30 comprimés.

### Plaquettes alvéolées de 30 jours :

Les comprimés de 8 mg et de 16 mg d'ACT CANDESARTAN sont offerts en emballage de 30 jours qui renferme des comprimés pour un traitement de 30 jours en plaquettes alvéolées. Vingt-huit des comprimés ont un jour de la semaine inscrit sur l'emballage.

Pour amorcer le traitement, prenez un comprimé dans la première rangée qui correspond au jour de la semaine du début du traitement. Les jours suivants, prenez un comprimé en séquence jusqu'à la fin des 28 comprimés identifiés.

Les 2 comprimés supplémentaires sans indication doivent être pris après tous les autres comprimés. Les deux comprimés supplémentaires sont identiques à tous les autres comprimés.

### Plaquettes alvéolées de 15 jours :

Les comprimés de 4 mg et de 32 mg d'ACT CANDESARTAN sont offerts en emballage de 15 jours qui renferme deux plaquettes alvéolées de comprimés pour un traitement de 30 jours. Quatorze des comprimés sont identifiés par un jour de la semaine avec un comprimé supplémentaire, pour un total de 15.

Pour amorcer le traitement, prenez un comprimé qui correspond au jour de la semaine du début du traitement. Prenez les autres comprimés dans la séquence jusqu'à la fin de la plaquette. Le comprimé supplémentaire, identifié par « Prenez ce comprimé à la fin », est identique à tous les autres comprimés. À la fin des 14 comprimés identifiés par un jour de la semaine, prenez le comprimé identifié par « Prenez ce comprimé à la fin » avant d'amorcer la prochaine plaquette alvéolée.

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.

**Dose habituelle :**

Des doses plus faibles pourraient être nécessaires selon les autres médicaments que vous prenez et la présence 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 (âgés de 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.

ACT CANDESARTAN ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins d'un an en raison du risque pour les 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 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 d'ACT 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 dose suivante.

**Ne prenez jamais une double dose d'ACT 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**

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Étourdissements, chutes
- Somnolence, insomnie
- Éruption cutanée
- Diarrhée, vomissements
- Maux de tête
- Douleurs au dos ou aux jambes, crampes musculaires
- Toux
- Maux de gorge
- Bouche sèche
- Symptômes du rhume
- Pneumonie
- Évanouissements
- Confusion

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

**Si l'un de ces effets vous affecte gravement, mentionnez-le à votre médecin, infirmière ou pharmacien.**

ACT CANDESARTAN peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces tests et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet	Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien			Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas		
<b>Fréquent</b>	<b>Hypotension :</b> étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	✓		
	<b>Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers</b>	✓		
	<b>Hausse du taux sanguin de potassium dans le sang :</b> battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Peu fréquent	<b>Troubles des reins :</b> changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		✓	
	<b>Hématurie (sang dans l'urine)</b>		✓	
	<b>Troubles du foie :</b> jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
	Essoufflement, difficulté à respirer ( <b>dyspnée, œdème pulmonaire</b> )	✓		
Rare	<b>Rhabdomyolyse:</b> douleur musculaire inexpliquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine brunâtre / foncée		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très rare	<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> ecchymoses («bleus», saignements, fatigue et faiblesse		✓	
Inconnu	<b>Inflammation du pancréas :</b> douleur abdominale qui dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées et vomissements		✓	
	<b>Douleurs thoraciques</b>		✓	
	<b>Accident vasculaire cérébral :</b> faiblesse ressentie au visage ou à un bras, élocution anormale et vision brouillée, perte de conscience		✓	

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

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez-le entre 15 et 30 °C.

Si, en ouvrant 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.

- Les comprimés ACT CANDESARTAN sont protégés par la plaquette alvéolée, et il est préférable de les conserver dans l'emballage original à température ambiante normale



et dans un endroit sec. Ne gardez pas ACT CANDESARTAN dans la salle de bain.

- **Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.** Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils voudront vous imiter.
- On ne doit pas conserver ni utiliser ACT 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.
- **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.

**DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUPÇONNÉS**

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](http://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 MedEffect<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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**

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le commanditaire, Actavis Pharma Company, au 1 866-254-6111.

Le document « Partie III : Renseignement pour le consommateur » est aussi offert au site <http://www.actavis.ca>.

Ce feuillet a été préparé par :  
Actavis Pharma Company  
6733 Mississauga Road, Suite 400  
Mississauga (Ontario) L5N 6J5

Dernière révision : le 03 mai 2016