

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**P<sup>r</sup>NRA-CANDESARTAN**

comprimés de candésartan cilexétil

4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg

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

**Nora Pharma Inc.**  
1565 boul. Lionel-Boulet  
Varenes, Quebec  
J3X 1P7

**Date de Préparation:**  
3 mai 2022

Numéro de contrôle de la présentation: 256986

## TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	17
SURDOSAGE.....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	23
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	30
TOXICOLOGIE .....	31
BIBLIOGRAPHIE.....	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	35

## Pr NRA-CANDESARTAN

### comprimés de candésartan cilexétil

## PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'Administration	Forme pharmaceutique / Concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg	Carboxyméthylcellulose calcique, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le NRA-Candesartan (candesartan cilexétil) est indiqué pour :

- Hypertension
  - Le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.
  - NRA-Candesartan peut être utilisé seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques.
  - L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs calciques n'ont pas été établies.
- Insuffisance cardiaque
  - Le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II et III de la NYHA avec une fraction d'éjection  $\leq 40\%$  en plus de la thérapie standard, avec ou sans inhibiteur de l'ECA.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et aucune autre expérience clinique n'a révélé de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue.

#### Enfants (6 à 17 ans) :

- Hypertension  
NRA-Candesartan est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans (voir ESSAIS CLINIQUES).
- Insuffisance cardiaque  
L'innocuité et l'efficacité du candésartan cilexétil dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents <18 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

NRA-Candesartan (candésartan cilexétil) 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.
- Enfant âgés de moins de 1 ans :
- 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (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 (AT1) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité foetales. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec NRA-Candesartan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse).

### Système cardiovasculaire

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

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

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris le NRA-Candésartan, 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**

Une hypotension symptomatique est apparue à l'occasion après l'administration de candésartan cilexétel. Une telle hypotension est plus susceptible d'apparaître chez les patients présentant une carence volumique à la suite d'un traitement avec des diurétiques, d'un régime hyposodé, d'une dialyse, de diarrhée, de vomissements, ou subissant une intervention chirurgicale sous anesthésie.

Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite en raison du risque de chute de la pression artérielle (PA). 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 souffrant d'insuffisance cardiaque donnée candésartan cilexétel ont généralement une certaine réduction de la PA. La prudence doit être observée lors de l'initiation du traitement.

Une combinaison triple de NRA-Candesartan avec un inhibiteur de l'ECA et un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes utilisés dans l'insuffisance cardiaque n'est pas non plus recommandée. L'utilisation de ces combinaisons doit être sous surveillance spécialisée et soumise à une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

### **Sténose vasculaire**

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 par NRA-Candésartan, une hyperkaliémie peut survenir. Pendant le traitement par NRA-Candésartan chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, une surveillance périodique du potassium sérique est recommandée, en particulier lorsqu'ils sont pris en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques épargnant le potassium tels que la spironolactone.

## **Généralités**

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

L'effet de candésartan cilexétile sur la capacité de conduire et de faire fonctionner de la machinerie n'a pas été évalué. Toutefois, selon les propriétés pharmacodynamiques de NRA-Candésartan, il est peu probable que ce médicament ait un effet sur cette capacité. Lors de la conduite automobile ou de la manoeuvre de machinerie, il faut savoir que des étourdissements et de la fatigue peuvent survenir pendant le traitement

## **Troubles rénaux**

### **Insuffisance rénale**

À la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des changements dans la fonction rénale ont été observés chez des personnes sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou 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 encore plus le risque de telles manifestations.

L'utilisation d'ARA, y compris le NRA-Candésartan, un composant d'Candesartan Cilexetile and Hydrochlorothiazide, 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 un traitement avec le NRA-Candésartan.

Insuffisance cardiaque : Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, une augmentation de la créatinine sérique peut se produire. La réduction de la posologie et / ou l'arrêt du diurétique, et / ou du candésartan cilexétel, et / ou le rétablissement du volume peuvent être nécessaires. La surveillance de la créatininémie est recommandée pendant l'augmentation de la dose et périodiquement par la suite.

### **Transplantation rénale**

Il existe peu de données concernant l'administration du NRA-Candesartan chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

### **Cas Particuliers**

#### **Grossesse :**

NRA-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 du fœtus et du nouveau-né. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec NRA-Candésartan.

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 foetale (affaiblissement de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification crânienne) et néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) chez l'humain.

Données animales : Des doses orales  $\geq 10$  mg de candésartan cilexétel/kg/jour administrées à des rates gravides pendant la dernière phase de gestation et la période de lactation ont été associées à un taux de survie réduit et à une incidence accrue d'hydronéphrose chez les petits. Le candésartan cilexétel administré à des lapines gravides à une dose orale de 3 mg/kg/jour a entraîné une toxicité maternelle (réduction du poids corporel et mortalité), mais chez les femelles qui ont survécu, on n'a noté aucun effet indésirable sur la survie 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 allant jusqu'à 1000 mg de candésartan cilexétel/kg/jour ont été administrées par voie orale à des souris gravides.

**Allaitement :** On ignore si le candésartan est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais des taux significatifs de candésartan ont été retrouvés dans le lait de la rate. Les diurétiques thiazidiques se retrouvent dans le lait maternel. 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 (6 à 17 ans) :**

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

Données animales - Développement cardiaque : Dans les études précliniques chez des rats normotendus néonataux et juvéniles, le candésartan a entraîné une réduction du poids relatif et absolu du cœur. Comme chez les animaux adultes, ces effets ont été considérés comme résultant de l'action pharmacologique du candésartan. À la dose la plus faible de 10 mg / kg, l'exposition au candésartan était de 7 à 54 fois celle observée chez les enfants de 6 à moins de 17 ans qui avaient reçu 16 mg de candésartan cilexétel. Étant donné qu'une DSENO (aucun effet indésirable observé) n'a pu être établie dans ces études, la marge de sécurité pour les effets sur le poids du cœur n'a pu être déterminée. La pertinence clinique de cette découverte est inconnue.

Patients pédiatriques noirs: L'effet antihypertenseur du candésartan est moins prononcé chez les patients noirs que chez les patients non-noirs.

Patients en appauvrissement en volume: Pour les enfants présentant une possible diminution du volume intravasculaire (p. Ex., Patients traités par des diurétiques, en particulier ceux présentant une insuffisance rénale), le traitement au candésartan cilexétel doit être envisagé sous surveillance médicale étroite et une dose initiale plus faible doit être envisagée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), Pédiatrie).

Insuffisance rénale: Candésartan cilexétel n'a pas été étudié chez les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Pédiatrie).

Il n'existe aucune expérience concernant l'administration de candésartan cilexétel chez les enfants âgés de 6 à <17 ans avec une transplantation rénale.

Insuffisance hépatique: Il n'existe pas de données sur les effets du candésartan cilexétel chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique.

Diabète de type 1: Il n'y a aucune expérience concernant l'administration de candésartan cilexétel chez les enfants de 6 à <17 ans atteints de diabète de type 1.

**Personnes âgées (> 65 ans):**

Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets de plus de 65 ans et les sujets plus jeunes. En outre, d'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas permis d'identifier de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut pas être exclue.

**EFFETS INDÉSIRABLES****Aperçu****Hypertension****Adultes**

Les effets indésirables potentiellement graves rapportés rarement avec candesartan cilexétel dans les essais cliniques contrôlés étaient la syncope et l'hypotension.

**Enfants (6 à 17 ans) :**

Le profil de réaction indésirable du candesartan cilexétel comme traitement de l'hypertension chez les patients pédiatriques semblait semblable à celui observé chez les adultes. Cependant, la fréquence de tous les événements indésirables (AE) semblait plus élevée.

L'arythmie sinusale, qui n'a pas été signalée chez les adultes, a été observée chez 2,9% et 2,0% des patients pédiatriques prenant du candesartan cilexétel pendant 4 semaines et 1 an, respectivement.

**Insuffisance cardiaque**

Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chez des patients traités par candesartan cilexétel dans le cadre d'essais cliniques contrôlés étaient l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale.

**Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**

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

**Hypertension****Adultes**

Candesartan cilexétel a été évalué pour la sécurité dans > 8700 patients traités pour l'hypertension, y compris 677 traités pendant  $\geq 6$  mois et 626 pour  $\geq 1$  année. Parmi ces derniers, 8694 ont été traités par candesartan cilexétel en monothérapie dans des essais cliniques contrôlés.

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'arrêt du traitement par AE s'est produit chez 2,9% et 2,7% des patients traités par candesartan cilexetil en monothérapie et par placebo, respectivement.

Dans des études à double insu, contrôlées par placebo visant à appuyer l'utilisation de l'association candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg, on n'a pas observé de lien entre la fréquence générale des manifestations indésirables et l'âge ou le sexe. Dans ces études, les manifestations indésirables suivantes, rapportées avec l'association candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide, se sont produites chez  $\geq 1$  % des patients, quel que soit le lien avec le médicament (voir le tableau 1) :

**Tableau 1 Manifestations indésirables survenues chez  $\geq 1$  % des patients, quel que soit le lien avec le médicament**

	Candesartan cilexetil n = 1388	Placebo n = 573
	(%)	(%)
<b>Corps entier</b>		
douleur au dos	3,2	0,9
fatigue	1,5	1,6
douleurs abdominales	1,5	1,3
oedème périphérique	1,0	0,7
<b>Appareil digestif</b>		
nausée	1,9	1,3
diarrhée	1,5	1,9
vomissement	1,0	1,2
<b>Troubles psychiatriques et du système nerveux</b>		
maux de tête	10,4	10,3
étourdissement	2,5	2,3
<b>Appareil respiratoire</b>		
Infections respiratoires supérieures :	5,1	3,8
Toux	1,6	1,1
Symptômes pseudo-grippaux	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 entraîné une augmentation significative de l'un des AE énumérés ci-dessus.

### Enfants (6 à 17 ans)

Candesartan cilexetil a été évalué pour la sécurité de 240 patients hypertendus pédiatriques âgés de 6 à 17 ans au cours d'un essai clinique contrôlé contre placebo de 4 semaines et chez 235 patients pédiatriques dans l'étude d'extension ouverte d'un an. Un total de 213 patients pédiatriques de l'essai contrôlé placebo inscrits dans l'étude ouverte. Il y avait 178 patients qui ont été traités pendant  $\geq 1$  an.

Le profil de réaction indésirable du candésartan cilexétel chez les patients pédiatriques est semblable à celui observé chez les adultes. Cependant, la fréquence de tous les EA semblait plus élevée.

Dans l'essai clinique contrôlé par placebo, les effets indésirables les plus courants ( $\geq 3\%$  des patients) étaient la toux, les étourdissements, les maux de tête, la douleur pharyngolaryngée et l'infection des voies respiratoires supérieures. Les vertiges étaient les AE les plus courants.

Dans l'étude d'extension ouverte, 3 sur 240 patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans ont connu une aggravation de la maladie rénale. L'association entre le candésartan et l'exacerbation de la condition sous-jacente ne pouvait pas être exclue.

L'arythmie sinusale, qui n'a pas été signalée chez les adultes, a été observée chez 2,9% et 2,0% des patients pédiatriques prenant du candésartan cilexétel pendant 4 semaines et 1 an, respectivement.

#### Insuffisance cardiaque

Le profil AE du candésartan cilexétel chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chez l'adulte était conforme à la pharmacologie du médicament et à l'état de santé des patients. Dans les études CHARM-Alternative et CHARM-Added comparant candésartan cilexetil en doses quotidiennes totales  $\leq 32$  mg une fois par jour au placebo, 23,2% de candésartan cilexetil et 18,4% des patients sous placebo ont interrompu le traitement en raison d'EA.

Dans ces essais, les effets indésirables suivants ont été signalés avec du candésartan cilexétile chez plus de 1% des patients et avec une fréquence plus élevée que le placebo, quelle que soit la relation entre les médicaments.

**Tableau 2 Effets indésirables rapportés dans CHARM-Alternative et CHARM-Added et se produisant avec une fréquence de  $\geq 1\%$  quelle que soit la relation médicamenteuse**

	Candesartan cilexetil n=2289 (%)	Placebo n=2287 (%)
<b>Corps entier</b>		
Fatigue	1,4	0,9
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Hypotension	20,9	11,0
Syncope	3,3	3,2

Trouble coronarien	4,2	3,5
Arrêt cardiaque	1,3	1,1
<b>Blood Disorders</b>		
Anémie	2,8	2,3
<b>Troubles du système gastro-intestinal</b>		
Diarrhée	2,4	1,1
Gastro-entérite	1,1	0,7
<b>Troubles du foie et des voies biliaires</b>		
Cholelithiasis	1,1	0,9
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Hyperkaliémie	7,6	2,6
Déshydratation	2,5	1,3
Augmentation de l'azote non protéique	1,3	0,3
Uremia	1,1	0,5
Goutte	1,0	0,9
<b>Troubles musculo-squelettiques</b>		
Arthrose	1,2	1,0
<b>Affections du système nerveux</b>		
Étourdissement	3,4	2,1
Maux de tête	1,0	0,7
<b>Troubles du système urinaire</b>		
Fonction rénale anormale	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 des essais cliniques contrôlés (chez plus d'un patient, et à une fréquence supérieure à celle notée avec le placebo) :

Organisme entier : allergie, asthénie, douleurs, syncope.

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, dyspepsie, sécheresse de la bouche, 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, urticaire (rarement).

Troubles urinaires : anomalies urinaires, cystite.

Troubles de la vision : conjonctivite.

Dans les études portant sur des doses journalières > 16 mg: albuminurie, arthralgie, douleur thoracique et sinusite, les effets indésirables ont été signalés à un taux > 1%, mais avec une incidence à peu près identique ou supérieure chez les patients recevant un placebo. D'autres AE rapportés à une incidence de  $\geq 0,5\%$  de > 3200 patients traités dans le monde comprennent l'anxiété, la dyspnée, la fièvre, la gastroentérite, l'hématurie, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie, l'hyperuricémie, la créatinine phosphokinase accrue, la palpitation, la somnolence et la tachycardie.

#### Insuffisance cardiaque

Les AE énumérés ci-dessous se sont produits chez <1% des patients traités par candesartan cilexetil mais chez  $\geq 2$  patients et plus fréquemment dans le groupe candesartan cilexetil que dans le groupe placebo (CHARM-Alternative et CHARM-Added).

Affections de la peau et des appendices: angio-œdème, prurit, éruption cutanée.

Troubles du foie et des voies biliaires: fonction hépatique anormale.

Troubles de la cellule blanche et de la résistance: granulocytopenie, leucopénie.

### **Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques**

#### **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 Candesartan Cilexetil.

*Tests de la fonction hépatique* : dans les essais cliniques contrôlés, des élévations de l'AST et de l'ALAT (> 3 fois la limite supérieure de la normale) se sont produites chez respectivement 0,3% et 0,5% chez les patients traités par candesartan cilexetil en monothérapie comparativement à 0,2% et 0,4% Patients recevant le placebo.

*Potassium sérique* : On a observé de légères baisses (baisse moyenne de 0,1 mmol/L) du potassium sérique chez des patients traités avec Candesartan Cilexetil, mais elles étaient rarement d'importance clinique.

*Créatinine, azote uréique et sodium*: De légères augmentations mineures de l'azote uréique (BUN) et de la créatinine sérique ainsi que des diminutions de sodium ont été observées.

*Hémoglobine et hématocrite:* Des diminutions mineures de l'hémoglobine et de l'hématocrite (diminutions moyennes d'environ 0,2 g / dL et 0,5% en volume, respectivement) ont été observées chez les patients traités par candesartan cilexetil seul, mais ont rarement une importance clinique. L'anémie, la leucopénie et la thrombocytopénie étaient associées au retrait d'un patient de chaque essai clinique.

*Hyperuricémie:* L'hyperuricémie a été rarement observée (0,6% des patients traités par candesartan cilexetil et 0,5% des patients traités par placebo).

#### Insuffisance cardiaque

Des augmentations de la créatinine sérique, du potassium et de l'urée, ainsi que des diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont été observées.

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

Au cours de l'expérience post-commercialisation, les cas suivants ont été signalés chez des patients traités par candesartan cilexetil:

**Troubles sanguins et lymphatiques:** thrombocytopénie

**Affections cardiaques:** fibrillation auriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque, palpitations

**Appareil digestif:** fonction hépatique anormale et hépatite

**Affections gastro-intestinales:** pancréatite

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** douleur thoracique, malaise, mort subite

**Hématologie:** agranulocytose, leucopénie et neutropénie

**Immunologique:** œdème de Quincke, avec enflure du visage, des lèvres et / ou de la langue, hypersensibilité

**Infections et infestations:** pneumonie

**Enquêtes:** augmentation de la créatininémie, chute

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

**Système musculo-squelettique:** douleur musculaire, faiblesse musculaire, myosite et rhabdomyolyse

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

**Troubles psychiatriques:** état confusionnel

**Troubles respiratoires:** toux, oedème pulmonaire

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

**Système urogénital:** insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale chez les patients âgés susceptibles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Insuffisance rénale**, insuffisance rénale pour la définition des 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 d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

### Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du tableau 3 se base soit 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 potentielles avec Candesartan Cilexetil**

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires d'ordre cliniques
Agents augmentant le potassium sérique	T	Candesartan Cilexetil réduit la production d'aldostérone	Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. Héparine, cotrimoxazole) ne doivent être administrés que dans les cas confirmés d'hypokaliémie; il faut alors surveiller fréquemment le taux sérique de potassium. 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 par le candésartan cilexétel.	On peut réduire au minimum la possibilité d'une hypotension symptomatique produite par Candésartan Cilexétel en interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement avec Candésartan Cilexétel et/ou en réduisant la dose initiale de candésartan cilexétel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été repérée avec les diurétiques thiazidiques chez les patients traités avec $\leq 25$ mg d'hydrochlorothiazide avec 16 mg de candésartan cilexétel pendant 8 semaines.
Digoxine	EC	Le traitement d'association au candésartan cilexétel et à la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la $C_{max}$ pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétel 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 PRECAUTIONS, <b>Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)</b> ].
Enalapril	EC	Bien qu'il n'y ait pas d'interaction cliniquement pertinente entre candésartan et énalapril, les patients atteints d'insuffisance rénale ont montré une plus forte exposition aux deux médicaments. Ceci est cohérent avec la pharmacocinétique connue de ces 2 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 la concentration 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	Il faut procéder avec prudence lors de l'administration concomitante d'ARA et d'AINS, surtout chez les

		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 fonction rénale.	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
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 prothrombin chez des sujets stabilisés avec de la warfarine.	Aucun ajustement posologique.
Autres		Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été rapportée avec le glyburide, la nifédipine ou les contraceptifs oraux lorsque ces agents étaient administrés en concomitance avec le candésartan cilexétel à des volontaires sains.	Aucun ajustement posologique.
Légende: C = étude de cas; EC = essai clinique; T = données théoriques			

### **Interactions médicament-aliment**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Le dosage de NRA-Candesartan (candésartan cilexétel) doit être individualisé.

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

NRA-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 NRA-Candesartan, il faut prendre en considération les traitements antihypertensifs récents, le degré d'hypertension, la restriction sodée et d'autres facteurs cliniques pertinents. Le dosage d'autres agents antihypertenseurs utilisés avec le NRA-Candesartan peut nécessiter un ajustement. La réponse de la pression artérielle est liée à la dose dans la gamme de 4 à 32 mg.

La dose initiale recommandée de NRA-Candesartan est de 16 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes totales de NRA-Candesartan devraient varier entre 8 et 32 mg. Les doses supérieures à 32 mg n'ont pas semblé avoir un plus grand effet sur la réduction de la tension artérielle, et l'expérience avec de telles doses est relativement minime. L'effet antihypertensive 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 est peut-être réduit (p. ex. patients traités avec des diurétiques, surtout les insuffisants rénaux), il faut envisager l'administration d'une dose plus faible. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec NRA-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 le NRA-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 le NRA-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 diurétiques, il faut administrer le NRA-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 nécessaire.

*Insuffisance hépatique sévère et / ou cholestase* : Les expériences sont limitées. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une dose initiale inférieure à 4 mg doit être envisagée.

### **Insuffisance rénale**

*Insuffisance rénale légère* : Aucun ajustement posologique nécessaire.

*Insuffisance rénale modérée ou grave ou patients dialysés* : Une dose initiale plus faible de 4 mg doit être envisagée.

### **Personnes âgées (> 65 ans):**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Comme une plus grande sensibilité de certains patients âgés ne peut pas être exclue, une prudence appropriée est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Personne âgées**).

### **Enfants (6 à 17 ans)**

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

Chez certains patients dont la PA n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée à 8 mg une fois par jour.

La dose maximale est de 8 mg une fois par jour

- Patients pesant  $\geq 50$  kg: La dose initiale recommandée est de 8 mg une fois par jour. Chez certains patients dont la PA n'est pas adéquatement contrôlée, la dose peut être augmentée à 16 mg une fois par jour. La dose maximale est de 16 mg une fois par jour.

La dose doit être ajustée en fonction de la réponse de la BP.

La plupart de l'effet antihypertenseur est atteint dans les 4 semaines.

Les doses  $> 32$  mg n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

Pour les enfants présentant une diminution du volume intravasculaire possible (p. Ex. Patients traités par des diurétiques, en particulier ceux qui ont une insuffisance rénale), le traitement par NRA-Candesartan doit être initié sous surveillance médicale étroite et une dose initiale inférieure à la dose initiale de départ doit être considérée. PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie).

### Insuffisance cardiaque

#### **Adultes**

La dose initiale habituelle recommandée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque est de 4 mg une fois par jour. La dose cible est de 32 mg une fois par jour, ce qui est obtenu en doublant la dose à environ 2 semaines d'intervalle, tel que toléré par le patient. NRA-Candesartan peut être administré avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque, y compris les IECA, les bêtabloquants, les diurétiques, la digoxine et / ou la spironolactone.

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients âgés ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

#### **Enfants (6 à 17 ans)**

L'innocuité et l'efficacité du candésartan cilexétel dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

#### **Dose oubliée**

Si un patient oublie de prendre une dose de NRA-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. Mais 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 de NRA-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 par suite de la stimulation du réflexe parasympathique (vagal). On a noté dans les rapports de cas sur le surdosage ( $\leq 672$  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.

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

### **Mode d'action**

Le candésartan cilexétil s'oppose à l'angiotensine II en bloquant le récepteur de type 1 (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du SRAA; ses effets incluent la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone et la reabsorption sodique 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 beaucoup de 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 beaucoup de 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 lien solide 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'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.

### **Propriétés pharmacodynamiques**

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 et à des patients hypertendus. On a observé une baisse des concentrations plasmatiques de l'aldostérone après l'administration de 32 mg de candésartan cilexétel à des patients hypertendus.

### **Propriétés pharmacocinétiques**

**Absorption :** Après l'administration orale du candésartan cilexétel sous forme de comprimé, la biodisponibilité absolue du candésartan est évaluée à environ 15 %. La concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) est atteinte 3 à 4 h après l'ingestion du comprimé. La présence d'aliments dans le tube digestif n'influence pas la biodisponibilité du candésartan après l'administration du candésartan cilexétel.

**Distribution :** Le volume de distribution du candésartan est de 0,13 L/kg. Le candésartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 99 %) et ne pénètre pas les globules rouges. La liaison aux protéines est constante à des concentrations plasmatiques de candésartan de loin supérieures aux valeurs atteintes avec les doses recommandées. Chez le rat, il a été prouvé que le candésartan traverse la barrière hémato-encéphalique. Il a également été démontré, toujours chez le rat, que le candésartan traverse la barrière placentaire et est absorbé par 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, avec une clairance rénale de 0,19 mL/min/kg. Le candésartan est principalement excrété intact dans l'urine et les fèces (dans la bile). Lorsque le candésartan cilexétel est administré par voie orale, environ 26 % de la dose est excrétée sous forme de candésartan dans l'urine. Après une dose orale de candésartan cilexétel marquée au  $^{14}C$ , approximativement 33 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine, et à peu près 67 % dans les fèces. Après une dose intraveineuse (*i.v.*) de candésartan marqué au  $^{14}C$ , environ 59 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 36 % dans les fèces. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du candésartan. La demi-vie d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan administré par voie orale à des doses  $\leq$  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 unquotidiennes répétées.

### **Cas particuliers et états pathologiques**

**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'aire sous la courbe [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 unquotidiennes répétées.

**Enfants (6 à 17 ans):** Les patients hypertendus pédiatriques (6 à 17 ans) qui ont reçu une dose de 16 mg de candésartan cilexétel ont présenté une exposition similaire à celle des adultes ayant reçu la même dose. La pharmacocinétique ( $C_{max}$  et AUC) n'a pas été modifiée par âge, sexe ou poids corporel. D'après les études de doses du candésartan cilexétel, une augmentation des concentrations plasmatiques de candésartan a été observée.

La pharmacocinétique du candésartan cilexétel n'a pas été déterminée chez l'enfant et l'adolescent (6 à 17 ans) souffrant 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 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<sub>créat</sub> 31-60 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<sub>créat</sub> > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée.

Insuffisance rénale grave (Cl<sub>créat</sub> 15-30 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 a à peu près doublé chez les patients présentant une 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 présentant une insuffisance rénale grave (voir CONTREINDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C).

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

### **Formes pharmaceutiques**

NRA-Candesartan (candesartan cilexétel) est disponible en comprimés de 4mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg.

### **Composition**

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

Ingrédients non médicinaux : Carboxyméthylcellulose de calcium, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol

### **Conditionnement**

Les comprimés NRA-Candesartan 4 mg sont de couleur rose pâle, ronds, biconvexes et non enrobés, gravillés de «291» d'un côté et de ligne de rupture de l'autre côté, disponible en bouteilles de 30, 100 et 1000 comprimés, en cartons unitaires de 30 comprimés (3 plaquettes x10 comprimés) et cartons unitaires de 100 comprimés (10 plaquettes x10 comprimés).

Les comprimés NRA-Candesartan 8 mg sont de couleur rose pâle, ronds, biconvexes et non enrobés, gravillés de «292» d'un côté et de ligne de rupture de l'autre côté, disponible en bouteilles de 30, 100 et 1000 comprimés, en cartons unitaires de 30 comprimés (3 plaquettes x10 comprimés) et cartons unitaires de 100 comprimés (10 plaquettes x10 comprimés).

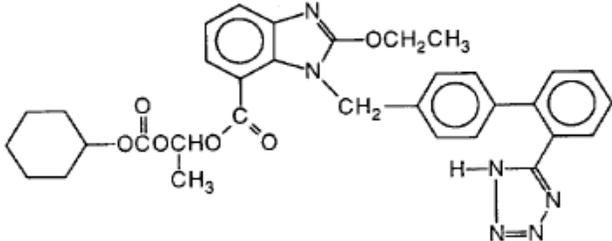
Les comprimés NRA-Candesartan 16 mg sont de couleur rose pâle, ronds, biconvexes et non enrobés, gravillés de «L293» d'un côté et de ligne de rupture de l'autre côté, disponible en bouteilles de 30, 100 et 1000 comprimés, en cartons unitaires de 30 comprimés (3 plaquettes x10 comprimés) et cartons unitaires de 100 comprimés (10 plaquettes x10 comprimés).

Les comprimés NRA-Candesartan 32 mg sont de couleur rose pâle, ronds, biconvexes et non enrobés, gravillés de «L294» d'un côté et de ligne de rupture de l'autre côté, disponible en bouteilles de 30, 100 et 1000 comprimés, en cartons unitaires de 30 comprimés (3 plaquettes x10 comprimés) et cartons unitaires de 100 comprimés (10 plaquettes x 10 comprimés).

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

<b>Nom propre :</b>	candésartan cilexétil
<b>Nom chimique :</b>	(±)-1-(Cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate
<b>Formule moléculaire et masse moléculaire :</b>	C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> 610,66 g/mol
<b>Formule structurale :</b>	

#### Propriétés physicochimiques :

##### Description :

Le candésartan cilexétil est une poudre blanche à blanc cassé.

Le candésartan cilexétil est peu soluble dans le méthanol pratiquement insoluble dans l'eau

##### Point de fusion :

163° C avec décomposition.

#### Coefficient de partage

PH de couche aqueuse	Coefficient de partage (K à 20 ° C)	
	Éther éthylique	1- Octanol
1,1	>1000	>1000
6,9	>1000	>1000
8,9	141	>1000

$$K = \frac{\text{Concentration de Candésartan Cilexétil dans la couche organique}}{\text{Concentration de Candésartan Cilexétil dans la couche aqueuse}}$$

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative :

Une étude aveugle, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux doses, à dose unique et à bioéquivalence de NRA-Candesartan (candesartan cilexétel) 32 mg comprimés (fabriqués par Nora Pharma Inc.) et ATACAND® (candesartan cilexétel) 32 mg comprimés (AstraZeneca Canada Inc.) a été réalisée chez 34 sujets sains, adultes, hommes, dans des conditions de jeûne. Un résumé des données sur la biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4 : TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ**

CANDESARTAN (1x32 mg candesartan cilexétel) A partir des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test *	Référence <sup>†</sup>	% Ratio de moyenne géométriques	Intervalle de confiance de 90%
AUC <sub>0-12</sub> (ng.hr/mL)	4918,9 5188,6 (36,3)	4731,3 5061,0 (41,4)	103,5	96,9-110,4
AUC <sub>0-∞</sub> (ng.hr/mL)	5039,7 5315,6 (36,5)	4860,9 5198,3 (41,4)	103,2	96,7-110,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	438,1 474,6 (42,9)	470,7 514,9 (47,7)	92,5	84,1-101,8
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	3,6 (1,5- 8,0)	3,9 (2,0-8,0)		
t <sub>1/2</sub> <sup>¶</sup> (hr)	8,1 (18,2)	8,3 (23,8)		

\*NRA-Candesartan (candesartan cilexétel) comprimés 32 mg (Nora Pharma Inc.)

<sup>†</sup> ATACAND® (candesartan cilexétel) comprimés 32 mg (AstraZeneca Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de (plage) médiane seulement.

<sup>¶</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Une étude de bioéquivalence par voie orale, à deux traitements, à deux séquences, à deux doses, à dose unique et à double dose, de NRA-Candesartan (candesartan cilexétel) 8 mg comprimés (fabriqués par Nora Pharma Inc.) et de comprimés ATACAND® (candesartan cilexétel) à 8 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été conduite chez 44 sujets sains, adultes, humains, humains, à jeun. Un résumé des données sur la biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 5 : TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIF**

CANDESARTAN (1x8 mg candesartan cilexétel) A partir des données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test *	Référence †	% Ratio de moyenne géométrique	Intervalle de confiance de 90%
AUC <sub>0T</sub> (ng.hr/mL)	806,1 832,0 (27,1)	866,5 910,9 (33,2)	93,0	88,0 - 98,4
AUC <sub>0t</sub> (ng.hr/mL)	833,2 861,9 (28,0)	888,1 934,5 (33,5)	93,8	88,8 - 99,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	76,6 79,1 (29,7)	89,8 93,8 (32,0)	85,3	79,5 - 91,4
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (hr)	4,5 (2,0 - 6,0)	4,0 (2,0 - 6,0)		
t <sub>1/2</sub> <sup>¶</sup> (hr)	10,3 (29,5)	9,5 (18,9)		

\*NRA-Candesartan (candésartan cilexétel) comprimés 8 mg (Nora Pharma Inc.)

† ATACAND® (candésartan cilexétel) comprimés 8 mg (AstraZeneca Canada Inc.) ont été achetés au Canada .

§ Exprimé sous forme de (plage) médiane seulement.

¶ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

## Hypertension

### **Adultes**

Dans l'hypertension, le candésartan cilexétel entraîne une réduction de la tension artérielle (TA) proportionnelle à la dose. La résistance périphérique générale est réduite, alors que la fréquence cardiaque, le volume systolique et le débit cardiaque ne changent pas de façon significative. On n'a observé aucune hypotension liée à la première dose pendant les essais cliniques contrôlés avec le candésartan cilexétel.

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

L'effet antihypertensif s'est révélé semblable chez les hommes et les femmes et chez les patients ayant < 65 et ≥ 65 ans. Le candésartan a réduit la TA 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) par rapport aux Blancs.

Dans des études à long terme d'une durée  $\leq 1$  an, l'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétel s'est maintenue, et aucun effet rebond n'a été observé après un arrêt brusque du traitement.

NRA-Candesartan a réduit l'excrétion urinaire d'albumine chez les 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, le candésartan cilexétel à des doses de 8-16 mg n'a eu aucun effet sur l'A1c moyenne.

### **Enfants (6 à 17 ans)**

Les effets antihypertenseurs du candésartan ont été évalués chez des enfants hypertendus âgés de 6 à <17 ans dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, de 4 semaines. Au total, 240 patients ont été randomisés pour recevoir des doses de candésartan cilexétel, soit un placebo, soit des doses faibles (2/4 mg), moyennes (8/16 mg) ou élevées (16/32 mg) dans un rapport de 1: 2: 2: 2. Pour les enfants pesant moins de 50 kg, les doses de candésartan cilexétel étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants pesant 50 kg, les doses de candésartan cilexétel étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Parmi les personnes inscrites, 47% étaient des patients noirs et 29% étaient des femmes; L'âge moyen  $\pm$  écart-type était de  $12,9 \pm 2,6$  ans. En outre, la majorité des patients étaient = 95<sup>e</sup> percentile pour l'indice de masse corporelle (IMC) (68,8%) et souffraient d'hypertension primaire (90,2%).

L'effet du placebo soustrait à la cuvette pour la séance de SBP / séance DBP pour les différentes doses variait de 4,9 / 3,0 à 7,5 / 6,2 mm Hg.

Chez les enfants âgés de 6 à moins de 17 ans, il y avait une tendance à un moindre effet sur la PA chez les patients noirs que chez les patients non-noirs. C'était semblable à ce qui a été observé chez les adultes souffrant d'hypertension.

### *Comparaison*

L'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétel et celle du losartan potassique ont été comparées à leur dose unique quotidienne maximale approuvée 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 souffrant d'insuffisance cardiaque, l'administration de candésartan cilexétel a entraîné une augmentation liée à la dose de l'activité rénine plasmatique et de la concentration d'angiotensine II et une diminution des taux d'aldostérone.

Les effets du candésartan cilexétel sur la mortalité et l'hospitalisation due à l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été évalués dans deux études, CHARM-Alternative et CHARM-Added. Il s'agissait d'études multinationales, contrôlées par placebo, en double aveugle chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque fonctionnelle de classe II à classe IV de la New York Heart Association (NYHA). Seulement 3% de la population de patients au sein de chacune de ces études avaient une IC de classe IV comme caractéristique de base.

CHARM Alternative (N = 2 028) ont inclus des patients avec une FEVG ≤ 40% non traités avec des inhibiteurs de l'ECA en raison de l'intolérance.

CHARM-Added (n = 2 548) a été réalisé chez des patients présentant une FEVG ≤ 40% tolérants aux inhibiteurs de l'ECA et traités avec des inhibiteurs de l'ECA. Dans ces études, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du placebo soit du candésartan cilexétel en plus du traitement standard. Candésartan cilexétel a été titré de 4 mg ou 8 mg une fois par jour à 32 mg une fois par jour (moyenne 23 mg) ou la dose tolérée la plus élevée. Les patients ont été suivis pendant 4 ans, avec une médiane de 40 mois. La thérapie standard incluait les diurétiques, les β-bloquants, les inhibiteurs de l'ECA, la digoxine et la spironolactone.

Le critère principal de mortalité cardiovasculaire (CV) ou la première hospitalisation en CHF a été significativement réduit avec le candésartan cilexétel par rapport au placebo dans la méthode CHARM Alternative (hazard ratio (HR) 0,77, IC 95% 0,67-0,89 p <0,001) Ajouté (HR 0,85, IC à 95%: 0,75-0,96, p = 0,011). Cela correspond à une réduction du risque relatif de 23% et 15% respectivement.

**Tableau 6 CHARM - Alternative: Paramètre primaire et ses composantes**

Point final (temps jusqu'au premier événement)	Candesartan Cilexétel (n=1013)	Placebo (n=1015)	Taux de dangerosité (IC 95%)	Valeur p (logrank)	Réduction relative du risque	Réduction absolue du risque
Décès CV ou hospitalisation en CHF	334	406	0,77 (0,67-0,89)	<0,001	23%	7,0%
Décès CV	219	252	0,85 (0,71-1,02)	0,072	15%	3,2%
Hospitalisation CHF	207	286	0,68 (0,57-0,81)	<0,001	32%	7,7%

NOTE: Chez CHARM-Alternative, 14 patients devaient être traités pendant la durée de l'étude (médiane de 34 mois) pour éviter qu'un patient soit décédé d'un événement CV ou hospitalisé pour le traitement de la HF.

**Tableau 7 CHARM - Ajouté: Endpoint primaire et ses composants**

Point Final (temps jusqu'au premier événement)	Candesartan Cilexétel (n=1276)	Placebo (n=1272)	Taux de dangerosité (IC 95%)	Valeur P (logrank)	Réduction relative du risque	Réduction absolue du risque
Décès CV ou hospitalisation en CHF	483	538	0,85 (0,75-0,96)	0,011	15%	4,4%
Mort CV	302	347	0,84 (0,72-0,98)	0,029	16%	3,6%
Hospitalisation CHF	309	356	0,83 (0,71-0,96)	0,013	17%	3,8%

NOTE: Chez CHARM-23 patients devaient être traités pendant la durée de l'étude (médiane de 41 mois) pour éviter qu'un patient soit décédé d'un événement CV ou hospitalisé pour le traitement de la maladie.

Le critère composite secondaire de mortalité toutes causes confondues ou première hospitalisation en CHF a également été réduit de façon significative avec le candésartan cilexétel chez CHARM-Alternative (HR 0,80, IC à 95% 0,70-0,92, p = 0,001) et CHARM-Added (HR 0,87, IC à 95% 0,78-0,98, p = 0,021). Cela correspond à une réduction du risque relatif de 20% et 13% respectivement.

Le traitement par candésartan cilexétel a permis d'améliorer la classe fonctionnelle NYHA dans CHARM Alternative et CHARM-Added (p = 0,008 et p = 0,020 respectivement).

**Tableau 8 Comparaison pharmacocinétique du candésartan cilexétel 1 comprimé de 32 mg versus 2 comprimés de 16 mg**

CANDESARTAN (Dose de 32 mg sous forme de 1 x 32 mg ou 2 x 16 mg) A partir des données mesurées, non corrigé pour la puissance				
Moyenne géométrique <sup>#</sup> Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test* (1 x 32 mg)	Référence † (2 x 16 mg)	% Ratio de moyenne géométrique <sup>#</sup>	Intervalle de confiance de 90% <sup>#</sup>
AUC <sub>(0-t)</sub> (nmol.h/L)	6038.5 6396.2 (23.5)	6056.7 6458.3 (26.2)	99.7	95.9; 103.7
AUC <sub>(0-∞)</sub> (nmol.h/L)	7032.6 7255.3 (23.8)	7085.3 7384.2 (28.4)	99.3	95.6; 103.0
C <sub>max</sub> (nmol/L)	559.6 625.0 (32.0)	548.1 616.8 (32.7)	102.1	95.5; 109.1
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4.64 (28.7%)	4.64 (30.9%)		
T <sub>1/2</sub> <sup>ε</sup> (h)	9.47 (35.3%)	9.70 (41.7%)		

\* Candésartan cilexétel 32 mg comprimés

† Candésartan cilexétel 16 mg comprimés identiques aux comprimés actuellement sur le marché canadien (i.e., Candésartan cilexétel 16 mg comprimés, DIN 02239092) par AstraZeneca Canada Inc..

§ Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) seulement

# Basé sur la moyenne des moindres carrés

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

Dans des bandes hélicoïdales isolées d'aorte de lapin, le candésartan à  $3 \times 10^{-11}$  à  $10^{-9}$  M a diminué la réponse contractile maximale induite par l'angiotensine II. Le candésartan à une concentration de 1 nM a complètement inhibé la réponse à l'angiotensine II dans une plage de concentration de  $10^{-10}$  à  $10^{-7}$  M, une concentration en angiotensine II qui a provoqué une courbe pleine concentration-réponse en l'absence de candésartan. Le taux de dissociation de la [<sup>3</sup>H] candésartan à partir des membranes adrénales corticales bovines, in vitro, était 5 fois plus lent ( $t_{1/2} = 66$  min) que celui de la liaison [<sup>125</sup>I] - angiotensine II ( $t_{1/2} = 12$  min).

## TOXICOLOGIE

## Toxicité aiguë

**Tableau 9 Toxicité aiguë**

Voie d'administration	Espèce	Sexe	Valeurs LD <sub>50</sub>
intrapéritonéal	souris	femelle	891
		mâle	807
intrapéritonéal	rat	femelle	1210
		mâle	940
intraveineuse	souris	femelle	1,170
		mâle	1,120
intraveineuse	rat	femelle	1,550
		mâle	1,350
orale, étude avec métabolite actif (candesartan) et substances connexes	souris	femelle mâle	>2,000 mg/kg pour toutes les substances testées
orale	souris	femelle mâle	>2,000 mg/kg
orale	rat	femelle mâle	>2,000 mg/kg
orale	chien	mâle	>2,000 mg/kg
orale (étude de 4 semaines)	singe	femelle mâle	>60 mg/kg

## 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  $\leq 1$  ans chez le chien. On a conclu que le niveau posologique «sans effet toxique» pour candésartan cilexétel était de 10 mg/kg/jour chez le rat et 20 mg/kg/jour chez le chien.

**Tableau 10 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 alimentaire	0 600 2,000 6,000	Consommation alimentaire decr. En F à 2 000 mg et en M + F à 6 000 mg de dose. Urée N2 incr.  En M à un dosage de $\geq 600$ mg, et en F à un dosage de 6 000 mg. Nombre d'érythrocytes, valeur de l'hématocrite, concentration de l'hémoglobine decr. Dans les groupes $\geq 2 000$ mg. Extramédullaire  Hémopoïèse chez toutes les rates mâles, hypocellularité dans la moelle osseuse de 2 F et ulcère gastrique / érosion dans 2 F de 6 000 mg groupe. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires dans les reins et atrophie de la zona glomerulosa dans la glande surrénale dans tous les groupes traités - réponses pharmacologiques attendues. "Sans effet toxique": 2 000 mg/kg/jour.
rat/F344	10 M+10 F	13 semaines alimentaire	0 300 1,000	Aucun décès. Suppression du gain de poids corporel en M à un niveau $\geq 1000$ mg. Léger decr. Dans le nombre d'érythrocytes, la valeur de l'hématocrite, la concentration

Espèce / souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Résultats
			3,000	d'hémoglobine dans F de 300 mg de groupe, M + F à une dose de $\geq 1\ 000$ mg.  Incr. Phosphore inorganique dans tous les groupes M, décr. Triglycérides ( $\geq 1\ 000$ mg de groupe de mâles) et incr. Cholestérol (groupe masculin de 3000 mg).
rat/F344/Jcl	10 M+10 F	26 semaines oral	0 1 10 100 1,000	Aucun décès lié au traitement, ni apparence anormale, signes cliniques, ophtalmoscopie et analyse d'urine. Decr. Dans le gain de poids corporel et la consommation alimentaire (M, dose de 1000 mg, semaine 25). Teneur en H <sub>2</sub> O + débit d'urine incr. (Dose de M, 100, 1000 mg). Valeurs des paramètres RBC décr. (M: 10 à 1 000 doses, F: 100 à 1 000 doses). Coeur wt. Decr. Dans tous sauf M à 1 mg dose. Ratio de poids du rein: poids du corps. Incr. En doses M $\geq 10$ mg et en doses F $\geq 100$ mg. En M à 1000 mg, incr. Dans le poids surrénal, décr. Dans le thymus wt. Hypertrophie de la cellule juxtagloméculaire et prolifération intima des artères interlobulaires sur les reins de M + F à 10-1000 mg. Minor incr. Dans l'érosion de l'estomac dans M + F à 1000 mg. "Sans effet toxique": 10 mg / kg / jour.
rat/F344/Jcl	10 M+10 F	Étude de 2 semaines de candésartan cilexetil et substances connexes, oral	300 (283,2 mg de can.cil + 16,8 mg en poids)	Aucun effet des substances apparentées sur les modifications du candésartan cilexetil seul. Aucun effet toxique causé par des substances connexes.
chien/Beagle	3 M+3 F	29-31 jours gavage oral	0 20 100 300	Aucun animal n'est mort pendant le dosage. Decr. Érythrocytes dans 1 F dans chacun des groupes de 100 mg et de 300 mg. Foyer rouge foncé dans la muqueuse de l'estomac en 1 F à 300 mg de dose.  Régénération de l'épithélium tubulaire et dilatation des tubules rénaux en 1 F à 100 mg, 2 F à 300 mg. Infiltration de cellules mononucléaires dans le rein dans 2 F chez les groupes de 100 mg et de 300 mg. Erosion de la muqueuse de l'estomac dans 1 F à 300 mg. Aucune anomalie testiculaire. "Aucun effet toxique": 20 mg / kg / jour.
chien/Beagle	4 M+4 F	26 semaines oral	0 4 20 100	Suppression du poids corporel. Et décr.  Des paramètres érythrocytaires  F à 100 mg.  Hypertrophie des cellules juxtagloméculaires à tous les niveaux de dosage. Les taux plasmatiques de candésartan cilexetil dépendent de la dose.
chien/Beagle	4 M+4 F	52 semaines oral	0 4 20 100 300	Pas de signes cliniques, effets sur le poids du corps, consommation alimentaire, mesures physiologiques, débit urinaire, apport en H <sub>2</sub> O, hématologie, coagulation ou organes. Hypertrophie des cellules juxtagloméculaires à tous les niveaux de dosage. Régénération du tubule rénal incr. Dans des groupes de dose de 100 à 300 mg. Niveaux plasmatiques de candésartan cilexetil et métabolite M II dose-dépendants. «Sans effet toxique» à 20 mg / kg / jour chez le chien.

## **Études sur la reproduction et le développement**

### Fertilité

Dans les études portant sur la fertilité des rats mâles et femelles, aucun effet indésirable n'a été observé sur les organes reproducteurs. Les résultats d'accouplement, de fertilité et de nécropsie n'ont pas été affectés par le traitement par candesartan cilexétel chez les mâles à 0-300 mg / kg / jour à partir de 9 semaines avant l'accouplement jusqu'à la veille de la nécropsie et des résultats similaires ont été observés chez les femelles traitées 2 semaines avant l'accouplement 7 de gestation. Les fœtus n'ont montré aucune anomalie liée au traitement dans la mortalité, le poids, le rapport des sexes, les placentas ou lors d'examen externes, viscéraux ou squelettiques.

### 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 le candésartan cilexétel, peut altérer le développement normal des reins. Par conséquent, Candésartan Cilexétel et Hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les enfants âgés de < 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Pouvoir mutagène**

Les études *in vitro* (mutagénicité bactérienne, mutation de gènes chez des cellules de mammifères (souris) et tests cytogéniques (cellules pulmonaires de hamster) ont montré que le candésartan cilexétel n'a pas d'activité mutagène dans ces systèmes. Les doses les plus élevées des métabolites de candésartan (2,5 et 5 mM) La série de traitement de 24 heures et 1,25 et 2,5 mM dans la série de traitement de 48 heures) a suggéré la clastogénicité médiée par la cytotoxicité comme un mécanisme pour les effets d'aberration chromosomique du type de cassure observés. Études *in vivo* (test de micronoyau chez la souris et ADN non programmé Essai de synthèse chez le rat) indiquent que le candésartan cilexétel et ses métabolites ne sont ni mutagènes ni clastogènes.

### **Pouvoir carcinogène**

Le potentiel cancérigène de candésartan cilexétel a été étudié chez le rat après administration dans l'alimentation pendant 24 mois. Les doses étaient de 100, 300 et 1000 mg / kg / jour (50 mâles et 50 femelles par groupe). Aucune altération du profil tumoral n'a été observée. Une étude de gavage oral de candésartan cilexétel chez des souris a été réalisée à des doses quotidiennes de 3, 10, 30 et 100 mg / kg / jour. Il n'y a eu aucune altération du profil tumoral.

## BIBLIOGRAPHIE

- Bell TP, DeQuattro V, Lasseter KC, Ruff D, Hardison JD, Cushing D, Kezer AE, Michelson EL.  
Effective dose range of candesartan cilexetil for systemic hypertension. *Am J of Cardiology* 1999; 83: 272-275.
- Delacrétaz E, Nussberger J, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR.  
Characterization of the angiotensin II receptor antagonist TCV-116 in healthy volunteers. *Hypertension* 1995; 25: 14-21.
- Gradman AH, Lewin A, Bowling BT, Tonkon M, Deedwania PC, Kezer AE, Hardison JD, Cushing DJ, Michelson EL.  
Comparative effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with systemic hypertension. *Heart Disease* 1999; 1: 52-57.
- Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, for the CHARM Investigators and Committees.  
Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet* 2003; 362 (9386): 772-776.
- Malerczyk C, Fuchs B, Belz GG, Roll S, Butzer R, Breithaupt-Grogler, Herrmann V, Magin SG, Högemann A, Voith B, Mutschler E.  
Angiotensin II antagonism and plasma radioreceptor-kinetics of candesartan in man. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 567-573.
- McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, for the CHARM Investigators and Committees.  
Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *The Lancet* 2003; 362 (9386): 767-771.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME.  
Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Medical Journal* 2000; 321: 1440-1444.
- 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 candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. *Am J of Hypertension* 2001; 14: 567-572.
- ATACAND® (comprimés de candésartan cilexéttil; 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg) contrôle de soumission # 187873, monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc. février 19, 2016.

**PARTIE III :**  
**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX**  
**CONSOUMATEURS**

**Pr NRA-CANDESARTAN**

**(comprimés de candésartan cilexétil)**

**Avant de commencer à prendre NRA-Candesartan et à 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 de NRA-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 le NRA-Candesartan.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Utilisation de ce médicament:**

NRA-Candesartan est utilisé pour traiter :

- Hypertension artérielle chez les adultes
- Hypertension artérielle chez les enfants (de 6 à 17 ans)
- Insuffisance cardiaque chez les adultes

**Effets de ce médicament :**

NRA-Candesartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît un ARA au nom de son ingrédient médicamenteux, qui finit par « SARTAN ». Il abaisse la tension artérielle.

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

Son action principale est de détendre les artères, laissant le sang couler plus librement, réduisant ainsi la pression artérielle.

**Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

- Ne prenez pas NRA-Candesartan si vous :
- êtes allergique au candésartan cilexétil, ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de la préparation.
- avez ressenti une réaction allergique (angio-œdème) accompagnée d'un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou de la difficulté à respirer ou à avaler. N'oubliez pas d'informer votre médecin, votre infirmière

ou votre pharmacien que cela vous est arrivé.

- prenez déjà un médicament antihypertenseur contenant de l'aliskiren (comme Rasilez) et vous avez un diabète ou une maladie rénale.
- êtes enceintes ou avez l'intention l'intention de tomber enceinte. Prendre NRA-Candesartan pendant la grossesse peut causer des blessures et même la mort de votre bébé.
- Êtes en train d'allaiter. Il est possible que le NRA-Candesartan passe dans le lait maternel.
- l'enfant est âgé de moins d'un an.
- Avez une des maladies héréditaires rares suivantes :

o intolérance au galactose

o déficience en lactase de Lapp

o Malabsorption de glucose-galactose

Parce que le lactose est un ingrédient non médicamenteux du NRA-Candesartan.

**Ingrédients médicamenteux :**

candésartan cilexétil

**Ingrédients non médicamenteux :**

Carboxyméthylcellulose calcique, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol

**Formes pharmaceutiques :**

NRA-Candesartan est disponible en comprimés de 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes – Grossesse**

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

Avant d'utiliser NRA-Candesartan, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien si vous:

- avez connu une réaction allergique à n'importe quel médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les

inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

- avez été atteints par un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque.
- avez eu une crise cardiaque ou un AVC.
- êtes atteints d'insuffisance cardiaque
- avez une maladie du diabète, du cœur, du foie ou des reins.
- êtes en dialyse.
- êtes déshydraté ou souffrez de vomissements excessifs, de diarrhée ou de transpiration.
- prenez un substitut de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique épargnant du potassium (un type spécifique de «pilule d'eau» qui rend votre corps garder le potassium) ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les niveaux de potassium (par exemple, héparine, co-trimoxazole).
- suivez un régime faible en sel.
- prenez un médicament qui contient de l'aliskiren, tel que Rasilez, utilisé pour abaisser l'hypertension artérielle. La combinaison avec NRA-Candesartan n'est pas recommandée.
- Prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA parce que leur ingrédient médicamenteux se termine par «-PRIL».
- Prenez un inhibiteur de l'ECA avec un médicament qui appartient à la classe des médicaments appelés antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (par exemple, la spironolactone, l'éplérénone). Ces médicaments sont destinés au traitement de l'insuffisance cardiaque.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** Avant d'effectuer des tâches qui peuvent nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous répondez au NRA-Candesartan. Des étourdissements, des étourdissements ou des évanouissements peuvent survenir surtout après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

**Si vous prenez actuellement du NRA-Candesartan et que vous allez subir une opération, n'oubliez pas d'informer votre médecin ou votre dentiste de vos médicaments avant de vous faire administrer un anesthésique.**

#### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme avec la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien sur tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments de remplacement.

Ce qui suit peut interagir avec NRA-Candesartan:

- Agents qui augmentent le taux de potassium sérique, comme un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique épargnant du potassium (un type particulier de «pillule d'eau» ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium (par exemple l'héparine, le co-trimoxazole).
- Lithium utilisé pour traiter la maladie bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure. Des exemples incluent l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Les médicaments antihypertenseurs, y compris les diurétiques («pilules d'eau»), les produits contenant de l'aliskirène (par exemple Rasilez) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (par exemple, la spironolactone, l'éplérénone) et les inhibiteurs de l'ECA utilisés dans l'insuffisance cardiaque.

#### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Le dosage de NRA-Candesartan est individualisé. Prenez NRA-Candesartan exactement comme votre médecin l'a prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.

NRA-Candesartan est pris une fois par jour. Même si votre médecin a prescrit 2 comprimés par jour, les deux doivent être pris en même temps, sauf indication contraire. NRA-Candesartan peut être pris avec de la nourriture ou sur un estomac vide, mais il doit être pris systématiquement de la même façon chaque jour. Avalez du NRA-Candesartan avec un verre d'eau.

#### **Dose habituelle:**

Des doses plus faibles peuvent être nécessaires en fonction des autres médicaments que vous prenez et de la présence d'autres maladies.

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

- Pour les enfants pesant moins de 50 kg :  
**Dose de départ recommandée :** 4 mg une fois par jour.  
**Dose maximale :** 8 mg une fois par jour
- Pour les enfants pesant 50 kg ou plus :  
**Dose de départ recommandée :** 8 mg une fois par jour.  
**Dose maximale :** 16 mg une fois par jour

NRA-Candesartan ne doit pas être administré aux enfants de moins d'un an en raison du risque potentiel pour les reins en développement.

**Insuffisance cardiaque chez les adultes :**

**Dose initiale recommandée habituelle :** 4 mg une fois par jour.

Si tolérée par le patient, cette dose est progressivement doublée (environ toutes les 2 semaines) jusqu'à ce que la dose cible soit atteinte.

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

**Surdose:**

En cas de surdosage, contacter immédiatement un professionnel de la santé, un service d'urgence de l'hôpital ou un centre antipoison régional, même s'il n'y a pas de symptômes.

**Dose manquée:**

Si vous manquez une dose de NRA-Candesartan et n'oubliez pas dans les 12 heures, vous devriez prendre votre dose habituelle dès que possible. Revenez ensuite à votre horaire régulier. Mais si vous vous souvenez de plus de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée. Il suffit de prendre la dose suivante à temps.

**Ne prenez jamais une dose double de NRA-Candesartan pour compenser les comprimés manqués.** Si vous n'êtes toujours pas sûr, consultez votre médecin ou votre pharmacien pour savoir ce que vous devriez faire.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Étourdissements, chutes
- somnolence, insomnie
- éruptions cutanées
- diarrhée, vomissements
- maux de tête
- mal de dos ou douleur dans les jambes, douleur musculaires
- toux
- gorge irritée
- bouche sèche
- symptômes de rhume
- pneumonie
- évanouissements
- confusion

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

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

NRA-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	Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide médicale d'urgence immédiate
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Commun Pression artérielle basse: vertiges, évanouissements, étourdissements	√		

	Battement de coeur rapide, lent ou irrégulier	√		
	Augmentation des niveaux de potassium dans le sang: battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et généralement mal à l'aise		√	
Peu commun	Réaction allergique: éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	Trouble rénal: changement de fréquence de la miction, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		√	
	Hématurie (sang dans l'urine)		√	
	Trouble du foie: jaunissement de la peau ou des yeux, urine sombre, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
	Essoufflement, difficulté à respirer (dyspnée, œdème pulmonaire)	√		

Rare	Rhabdomyolyse: douleur musculaire que vous ne pouvez pas expliquer, tendresse ou faiblesse musculaire, urine brun foncé		√	
Très rare	Diminution Plaquettes: ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		√	
Inconnu	Inflammation du pancréas: douleur abdominale qui dure et s'aggrave lorsque vous vous allongez, nausées et vomissements		√	
	Douleur thoracique		√	
	AVC (Accident Vasculaire Cérébral): faiblesse du visage ou du bras, parole anormale et vision floue, perte de conscience"		√	

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

#### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Lorsque vous ouvrez le colis pour la première fois, si vous constatez des dommages au joint d'étanchéité ou au film d'exposition qui expose la tablette, demandez à votre pharmacien de vérifier l'emballage.
- NRA-Candesartan comprimés sont protégés dans leur emballage, il est préférable de conserver les comprimés dans leur emballage d'origine à la température ambiante normale et dans un endroit sec. Ne pas garder NRA-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.
- Ne conservez pas et n'utilisez pas NRA-Candesartan après la date limite indiquée sur l'emballage. Tous les médicaments inutilisés dont vous n'aurez plus besoin doivent être éliminés en prenant les précautions d'usage. Vous pouvez demander conseil à votre pharmacien.
- **N'oubliez pas** d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou une recharge de votre pharmacie quelques jours avant que tous vos comprimés ne soient pris.
- Conserver entre 15°C et 30°C.

Ce dépliant a été préparé par:  
Nora Pharma Inc.  
1565 boul. Lionel-Boulet  
Varenes, Quebec  
J3X 1P7

Dernière révision: 3 mai 2022

#### **Déclaration des effets indésirables**

**Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :**

• Visitant la page web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou en

• **Appelant gratuitement le 1-866-234-2345.**

*REMARQUE : Contactez votre professionnel de santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de prendre en charge vos effets indésirables. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

#### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Si vous souhaitez plus d'informations sur NRA-Candesartan comprimés:**

- Parlez-en à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et comprend ces renseignements pour le consommateur en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drugproduct-database.html>) ou en appelant 1-888-270-9874 ou visitez [norapharma.ca](http://norapharma.ca).