

Table of Contents

| | |
|---|----|
| Pristine PM - French..... | 1 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | |
| | 4 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 20 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | 27 |

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAuro- Azilsartan Medoxomil

Azilsartan médoxomil (comme Azilsartan Medoxomil Potassium)

Comprimés à 40 mg et à 80 mg, par voie orale

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8
Canada

Date d'autorisation initiale:
25 février 2025

N° de contrôle de la présentation : 259287

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|-----------------------------------|----------|
| TABLEAU DES MATIÈRES | 2 |
|-----------------------------------|----------|

| | |
|--|----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
|--|----------|

| | |
|----------------------------|----------|
| 1 INDICATIONS | 4 |
|----------------------------|----------|

| | |
|-------------------|---|
| 1.1 Enfants | 4 |
|-------------------|---|

| | |
|---------------------------|---|
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
|---------------------------|---|

| | |
|-----------------------------------|----------|
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
|-----------------------------------|----------|

| | |
|--|----------|
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 4 |
|--|----------|

| | |
|--|----------|
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
|--|----------|

| | |
|---------------------------------------|---|
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
|---------------------------------------|---|

| | |
|--|---|
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 5 |
|--|---|

| | |
|-----------------------|---|
| 4.3 Dose oubliée..... | 5 |
|-----------------------|---|

| | |
|--------------------------|----------|
| 5 SURDOSAGE | 6 |
|--------------------------|----------|

| |
|---|
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6 |
|---|

| | |
|--|----------|
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 6 |
|--|----------|

| | |
|------------------------------------|---|
| 7.1 Populations particulières..... | 8 |
|------------------------------------|---|

| | |
|-----------------------------|---|
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 9 |
|-----------------------------|---|

| | |
|------------------------|---|
| 7.1.2 Allaitement..... | 9 |
|------------------------|---|

| | |
|--------------------|---|
| 7.1.3 Enfants..... | 9 |
|--------------------|---|

| | |
|-----------------------------|---|
| 7.1.4 Personnes âgées | 9 |
|-----------------------------|---|

| | |
|------------------------------------|-----------|
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 10 |
|------------------------------------|-----------|

| | |
|--|----|
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques | 10 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| 8.3 Effets indésirables identifiés peu courants observés au cours des essais cliniques | 11 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 12 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| 8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché | 12 |
|--|----|

| | |
|---|-----------|
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
|---|-----------|

| | |
|---|----|
| 9.4 Interactions médicament-médicament..... | 13 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| 9.5 Interactions médicament-aliment..... | 16 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| 9.6 Interactions médicament-plante médicinale | 16 |
|---|----|

| | | |
|--|---|-----------|
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire | 16 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 16 |
| 10.1 | Mode d'action | 16 |
| 10.2 | Pharmacodynamique | 17 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 17 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 17 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 19 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 19 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES..... | | 20 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES..... | 20 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 21 |
| 14.1 | Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude..... | 21 |
| 14.2 | Résultats de l'étude | 21 |
| 14.3 | Études de biodisponibilité comparatives..... | 23 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 24 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 24 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | | 27 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- Auro-Azilsartan Medoxomil (azilsartan médoxomil) est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.
- Auro-Azilsartan Medoxomil peut être utilisé en monothérapie ou en concomitance avec des diurétiques thiazidiques ou des inhibiteurs calciques.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, Auro-Azilsartan Medoxomil n'est pas indiqué chez cette population de patients.

1.2 Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose initiale d'Auro-Azilsartan Medoxomil n'est nécessaire chez les personnes âgées. Des taux sériques de créatinine anormalement élevés ont été plus fréquemment signalés chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Aucune autre différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais la prudence est de rigueur chez les patients de 75 ans ou plus qui peuvent présenter un risque d'hypotension.

2 CONTRE-INDICATIONS

Auro-Azilsartan Medoxomil (azilsartan médoxomil) est contre- indiqué:

- chez les patients présentant une hypersensibilité à l'azilsartan médoxomil ou à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composés du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, consultez la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.
- avec une utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Rénal, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).
- chez les femmes enceintes (Voir 7.1.1 femmes enceintes).
- chez les femmes qui allaitent (*voir* 7.1.2 Femmes qui allaitent).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'elles sont utilisées pendant la grossesse, les bloqueurs du récepteur de l'angiotensine (AT1) (ARB) peuvent provoquer des blessures ou même la mort du fœtus en développement. Lorsque la grossesse est détectée, le médoxomil auro-azilsartan (azilsartan médoxomil) doit être interrompu dès que possible (voir 7.1 populations spéciales).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Gériatrie

Aucun ajustement de la dose initiale d'Auro-Azilsartan Medoxomil n'est nécessaire chez les personnes âgées. Des taux sériques de créatinine anormalement élevés ont été plus fréquemment signalés chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Aucune autre différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais la prudence est de rigueur chez les patients de 75 ans ou plus qui peuvent présenter un risque d'hypotension.

Insuffisance hépatique

Auro-Azilsartan Medoxomil n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ce groupe de patients. Étant donné que l'exposition totale est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est de rigueur et il est recommandé de diminuer la dose de départ chez les patients atteints de maladies du foie, la dose maximale de 80 mg d'Auro-Azilsartan Medoxomil ne devant pas être dépassée. La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une maladie du foie, en particulier chez les patients présentant des troubles d'obstruction des voies biliaires, car l'azilsartan est en majorité éliminé dans la bile.

Insuffisance rénale

La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave et d'une IRT, car aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'Auro-Azilsartan Medoxomil chez ces patients. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Déplétion volémique ou sodée

La déplétion volémique et/ou sodée doit être corrigée avant l'administration.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose de départ recommandée pour les adultes est de 40 mg par voie orale une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 80 mg par jour lorsqu'une réduction supplémentaire de la pression artérielle est nécessaire.

Auro-Azilsartan Medoxomil peut être pris avec ou sans aliments.

4.5 Dose oubliée

Si une dose d'Auro-Azilsartan Medoxomil est oubliée à l'heure habituelle de prise, elle doit être prise aussitôt que possible. Toutefois, si le moment de la prochaine prise est trop proche, il faut sauter la dose oubliée et continuer le traitement à partir de la prochaine dose prévue. Il ne faut pas doubler la dose.

5 SURDOSAGE

Les données disponibles sont limitées en ce qui concerne le surdosage chez l'humain. Les manifestations les plus probables du surdosage sont l'hypotension et la tachycardie. Une bradycardie peut se manifester en cas de stimulation parasympathique (vagale). En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré.

L'azilsartan n'est pas éliminé de la circulation générale au cours de l'hémodialyse.

Pour la gestion d'une surdose de médicaments suspects, contactez votre centre de contrôle régional de poison.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Orale | Comprimé 40 mg, 80 mg | Croscarmellose sodique, HPMC 2910/Hypromellose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer jaune, macrogol/PEG, aluminometasilicate de magnésium, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, talc et dioxyde de titane. |

Description

Auro-azilsartan Medoxomil est fourni dans les formes posologiques suivantes:

40 mg comprimés: comprimés blancs à blanc rond et enduit ronds, débossés de «AI» d'un côté et «40» de l'autre côté.

80 mg comprimés: comprimés blancs à blanc rond et enduit ronds, débossés de «AI» d'un côté et «80» de l'autre côté.

Emballage: bouteilles HDPE de 30 et 100 comprimés et paquet de blister du nombre de 3x10

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Hypotension chez les patients présentant une déplétion volémique ou sodée

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par l'azilsartan médoxomil chez les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est activé, notamment chez les patients présentant une déplétion volémique ou sodée (p. ex., les patients prenant de fortes doses de diurétiques). L'affection doit être corrigée avant l'administration d'Auro-Azilsartan Medoxomil, ou le traitement doit être mis en œuvre sous surveillance médicale étroite. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et, au besoin, recevoir une perfusion intraveineuse de solution physiologique salée. Une réponse hypotensive temporaire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut en général être continué sans difficulté une fois que la pression artérielle s'est stabilisée.

Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire, chez qui une baisse excessive de la pression artérielle peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

On craint pour des raisons théoriques que les patients atteints de sténose aortique puissent présenter un risque particulier de perfusion coronarienne réduite, parce que leur postcharge n'est pas aussi importante.

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des données indiquant que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) comme l'azilsartan médoxomil, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec l'aliskirène, augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez des patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation d'Auro-Azilsartan Medoxomil en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*).

En outre, l'administration concomitante d'ARA, y compris Auro-Azilsartan Medoxomil, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les IECA ou les médicaments à base d'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez d'autres patients puisqu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Azilsartan médoxomil n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ce groupe de patients. Étant donné que l'exposition totale est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est de rigueur et il est recommandé de diminuer la dose de départ chez les patients atteints de maladies du foie, la dose maximale de 80 mg d'Auro-Azilsartan Medoxomil ne devant pas être dépassée. La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une maladie du foie, en particulier chez les patients présentant des troubles d'obstruction des voies biliaires, car l'azilsartan est en majorité éliminé dans la bile (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Immunitaire

Œdème de Quincke

On a signalé un cas d'œdème de Quincke qui pourrait être lié à l'utilisation de l'azilsartan médoxomil. Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés avec d'autres ARA. Il existe un risque d'œdème de Quincke avec l'utilisation de l'azilsartan médoxomil. En cas d'œdème de Quincke au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue ou de la glotte, le traitement par Auro-Azilsartan Medoxomil doit être arrêté immédiatement; le patient doit être traité conformément aux soins médicaux acceptés et surveillé attentivement jusqu'à la disparition des signes et des symptômes.

Les patients qui présentent une hypersensibilité connue (anaphylaxie) ou un œdème de Quincke lors de la prise d'ARA ne doivent pas recevoir Auro-Azilsartan Medoxomil.

Musculo-squelettique

Des cas de myopathie / rhabdomyolyse ont été signalés chez les patients traités par azilsartan médexomil. Chez les patients qui développent une myalgie inexplicée et une faiblesse musculaire, une créatine sanguine élevée et une myoglobine élevée dans le sang / l'urine, l'administration doit être interrompue et les mesures appropriées prises. La prudence doit être exercée dans le développement d'une insuffisance rénale aiguë due à la rhabdomyolyse.

Rénal

Puisque l'azilsartan médexomil inhibe le SRAA, on peut s'attendre à des modifications de la fonction rénale chez les personnes sensibles traitées par l'azilsartan médexomil. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du SRAA (p. ex., les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive grave, une sténose de l'artère rénale ou une déplétion volémique), le traitement par des IECA et des ARA a été associé à une oligurie et/ou une azotémie évolutive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Des effets similaires ne peuvent être exclus chez les patients traités par l'azilsartan médexomil (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'utilisation d'ARA – y compris azilsartan médexomil – ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (Voir 2 contre-indications et 9,4 interactions médicament-médicament, double blocage du système de rénine angiotensine (RAS) avec des ARB, ACEIS ou médicaments contenant de l'alikiren).

Des augmentations de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang ont été signalées lors d'études sur des IECA menées auprès de patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale. L'azilsartan médexomil n'a pas fait l'objet d'une utilisation à long terme chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, mais on peut s'attendre à des résultats similaires avec l'azilsartan médexomil

L'utilisation d'Auro-Azilsartan Médexomil devrait inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale.

La prudence est de rigueur chez les patients hypertendus atteints d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT) car aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation de l'azilsartan médexomil chez ces patients. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Aucune expérience n'est menée quant à l'utilisation d'Auro-Azilsartan chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les médicaments qui agissent directement sur le SRAA peuvent entraîner une morbidité et la mort fœtale et néonatale lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. Si une grossesse est détectée, le traitement par Auro-Azilsartan Médexomil doit être interrompu le plus rapidement possible.

L'utilisation d'ARA est contre-indiquée pendant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IECA (une autre classe de produits thérapeutiques interférant avec le SRAA)

durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Compte tenu des données disponibles actuellement sur le risque avec les ARA, des risques similaires peuvent exister pour l'azilsartan médoxomil.

Il est recommandé aux patientes qui planifient une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil d'innocuité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par des ARA doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un autre traitement sera entrepris.

L'utilisation d'ARA au cours des deuxième et troisième trimestre de la grossesse est connue pour induire une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Les nouveau-nés ayant été exposés *in utero* aux ARA doivent être surveillés étroitement pour détecter les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il convient de veiller au maintien de la pression artérielle et de la perfusion rénale. Une exsanguino-transfusion ou une dialyse peuvent être nécessaires pour inverser l'hypotension et/ou comme traitement de substitution en cas d'insuffisance rénale; toutefois, l'expérience est limitée en ce qui concerne ces procédures, qui n'ont pas été associées à un bienfait clinique significatif.

L'azilsartan n'est pas éliminé de la circulation générale au cours de l'hémodialyse.

Données chez les animaux

L'administration d'azilsartan médoxomil à des rates gravides entre le jour 6 de la gestation et le jour 21 de la lactation à raison de 10 mg/kg/jour a produit des effets indésirables sur la viabilité des progénitures, un retard de l'éruption des incisives et une dilatation du bassin accompagnée d'une hydronéphrose. Cette dose orale a été associée à une exposition systémique (ASC) à l'azilsartan chez des rates non gravides environ 4,5 fois plus élevée que l'exposition systémique chez l'humain avec 80 mg/jour. Lorsqu'il est administré du jour 6 au jour 17 ou 18 de la gestation, une toxicité embryofœtale a été observée à des doses d'azilsartan médoxomil de 1 000 mg/kg/jour chez des rates (dilatation du bassin et côtes surnuméraires courtes) et de 50 mg/kg/jour chez les lapins (perte post-implantation, décès d'embryons et de fœtus et diminution du nombre de fœtus vivants). L'exposition systémique à l'azilsartan avec la dose « sans effet indésirable » (100 mg/kg/jour chez le rat et 30 mg/kg/jour chez le lapin) a été estimée à 20 et à 9 fois l'exposition atteinte chez l'humain recevant 80 mg/jour.

7.1.2 Allaitement Maternel

On ignore si l'azilsartan médoxomil est excrété dans le lait humain, mais on en a trouvé dans le lait de rates en lactation. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque de réactions indésirables chez les nourrissons allaités, il faut décider s'il convient d'arrêter l'allaitement ou le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère (*voir* 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, Auro-Azilsartan Medoxomil n'est pas indiqué chez cette population de patients.

7.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose initiale d'Auro-Azilsartan Medoxomil n'est nécessaire chez les

personnes âgées. Des taux sériques de créatinine anormalement élevés ont été plus fréquemment signalés chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Aucune autre différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais la prudence est de rigueur chez les patients de 75 ans ou plus qui peuvent présenter un risque d'hypotension.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité a été évaluée chez un total de 4 814 patients traités par l'azilsartan médoxomil dans le cadre d'essais cliniques. Sur ce total, 1 704 patients ont été traités pendant au moins 6 mois et 588 ont été traités pendant au moins 1 an.

Lors des essais contrôlés par placebo portant sur le traitement en monothérapie et en association, le taux d'abandons en raison d'événements indésirables (EI) était de 2,4 % (19/801) pour le placebo, de 2,2 % (24/1 072) pour l'azilsartan médoxomil à 40 mg et de 2,7 % (29/1 074) pour l'azilsartan médoxomil à 80 mg.

Le tableau 1 présente les EI survenus en cours de traitement avec une incidence de 1 % ou plus chez les patients traités par l'azilsartan médoxomil lors des études sur la monothérapie contrôlée par placebo.

Tableau 1 - Événements indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 1 % des patients

| | Placebo (n = 435) Cas (%) | Azilsartan médoxomil à 40 mg (n = 698) Cas (%) | Azilsartan médoxomil à 80 mg (n = 704) Cas (%) |
|---|--|---|---|
| Généralités | | | |
| Œdème | 6 (1,4 %) | 13 (1,9 %) | 14 (2,0 %) |
| Fatigue | 2 (0,5 %) | 6 (0,9 %) | 14 (2,0 %) |
| Cardiovasculaire | | | |
| Arythmie | 1 (0,2 %) | 8 (1,2 %) | 4 (0,6 %) |
| Oreille/nez/gorge | | | |
| Rhinopharyngite | 6 (1,4 %) | 10 (1,4 %) | 17 (2,4 %) |
| Système endocrinien et métabolisme | | | |
| Dyslipidémie | 6 (1,4 %) | 19 (2,7 %) | 23 (3,3 %) |
| Hypertriglycémie | 4 (0,9 %) | 8 (1,1 %) | 8 (1,1 %) |
| Gastro-intestinal | | | |
| Diarrhée | 2 (0,5 %) | 11 (1,6 %) | 17 (2,4 %) |
| Nausées | 2 (0,5 %) | 7 (1,0 %) | 8 (1,1 %) |
| Système génito-urinaire | | | |
| Infection des voies urinaires | 13 (3,0 %) | 17 (2,4 %) | 17 (2,4 %) |
| Troubles musculosquelettiques et | | | |

| | Placebo (n = 435) Cas (%) | Azilsartan médoxomil à 40 mg (n = 698) Cas (%) | Azilsartan médoxomil à 80 mg (n = 704) Cas (%) |
|---|--|---|---|
| des tissus conjonctifs | | | |
| Arthralgie | 3 (0,7 %) | 5 (0,7 %) | 8 (1,1 %) |
| Dorsalgie | 4 (0,9 %) | 4 (0,6 %) | 8 (1,1 %) |
| Myalgie | 1 (0,2 %) | 2 (0,3 %) | 8 (1,1 %) |
| Douleurs dans les extrémités | 5 (1,1 %) | 2 (0,3 %) | 7 (1,0 %) |
| Neurologie | | | |
| Céphalées | 27 (6,2 %) | 33 (4,7 %) | 37 (5,3 %) |
| Étourdissements | 9 (2,1 %) | 20 (2,9 %) | 21 (3,0 %) |
| Appareil respiratoire | | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 6 (1,4 %) | 3 (0,4 %) | 13 (1,8 %) |
| Surveillance et essais de laboratoire | | | |
| Augmentation de la créatine- kinase (CK) dans le sang | 8 (1,8 %) | 14 (2,0 %) | 11 (1,6 %) |
| Augmentation de la protéineC- réactive (PCR) | 4 (0,9 %) | 5 (0,7 %) | 9 (1,3 %) |
| Augmentation du taux d'inhibiteurs des activateursdu plasminogène | 7 (1,6 %) | 12 (1,7 %) | 13 (1,8 %) |

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les EI suivants ont été signalés à une incidence inférieure à 1 % lors des essais cliniques contrôlés par placebo (chez plus d'un patient, avec une fréquence supérieure à celle du placebo) :

- **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique** : anémie, leucopénie
- **Troubles de l'oreille et du labyrinthe** : vertiges
- **Troubles gastro-intestinaux** : gêne abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, nausées, mal de dents, vomissements
- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fatigue, sensation anormale, œdème périphérique
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : dyslipidémie, hyperkaliémie, hypertriglycéridémie
- **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : spasmes musculaires, douleur musculosquelettique, myalgie, douleurs dans les extrémités, rhabdomyolyse
- **Troubles du système nerveux** : étourdissements, céphalées, sinusite
- **Troubles psychiatriques** : anxiété
- **Troubles rénaux et urinaires** : pollakiurie, protéinurie

- **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : dysfonction érectile
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : toux, douleur oropharyngée, congestion des sinus
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : œdème de Quincke, dermatite, hyperhidrose, prurit, urticaire
- **Troubles vasculaires** : hypertension, hypotension

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Lors des essais cliniques contrôlés, les variations pertinentes sur le plan clinique des paramètres de laboratoire standard étaient rares avec l'administration d'azilsartan médoxomil.

- **Taux de créatine-kinase dans le sang** : Des taux élevés de créatine-kinase ont été observés chez 0,3 % des patients traités par l'azilsartan médoxomil et 0,3 % des patients sous placebo.
- **Créatinine sérique** : De petites augmentations réversibles du taux sérique de créatinine ont été observées chez les patients recevant de l'azilsartan médoxomil. L'augmentation a tendance à être plus importante lorsque l'azilsartan médoxomil est administré en association avec la chlorthalidone ou l'hydrochlorothiazide. De plus, les patients prenant de l'azilsartan médoxomil qui présentaient une insuffisance rénale modérée à grave au début de l'étude ou qui étaient âgés de plus de 75 ans étaient plus susceptibles de présenter des augmentations de la créatinine sérique.

Des augmentations des lipoprotéines de faible densité, de l'alanine aminotransférase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'acide urique dans le sang ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par l'azilsartan médoxomil.

- **Hémoglobine et hématocrite** : Des diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération des globules rouges ont été observées chez 0,2 %, 0,4 % et 0,3 % des sujets traités par l'azilsartan médoxomil, respectivement. Aucune de ces anomalies n'a été signalée dans le groupe placebo. Des anomalies marquées des numérations de plaquettes et de leucocytes (basses ou élevées) ont été observées chez moins de 0,3 % des sujets.

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant l'utilisation de l'azilsartan médoxomil après son approbation. Puisque ces effets sont déclarés sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ni d'établir une relation de cause à effet avec une exposition au médicament.

- **Troubles gastro-intestinaux** : nausées
- **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : spasmes musculaires

- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : œdème de Quincke, prurit, éruption cutanée

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interaction médicament-médicaments potentielles et établies

| Nom usuel | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|--|------------------|--|--|
| Agents augmentant le potassium sérique | C | L'azilsartan diminue la production d'aldostérone. | Les diurétiques épargnant le potassium ou les suppléments de potassium ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie confirmée et avec une surveillance fréquente du potassium sérique. Les substituts de sel contenant du potassium devraient également être utilisés avec prudence. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut atténuer tout effet que peut avoir l'azilsartan sur le potassium sérique. |
| Amlodipine | EC | L'administration concomitante d'azilsartan médoxomil et d'amlodipine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'amlodipine ou de l'azilsartan, mais elle entraîne une diminution isolée et temporaire de la pression artérielle systolique. | Une hypotension symptomatique est possible avec l'utilisation concomitante d'azilsartan médoxomil et d'amlodipine. |
| Antiacides | EC | Lors d'une étude à court terme, l'administration concomitante d'azilsartan médoxomil et de liquide antiacide a entraîné une petite diminution (18 %) de l'ASC _(0-inf) de l'azilsartan et du délai avant le T _{max} (1,5 heure). Il n'y a pas de changement de la C _{max} de l'azilsartan. | - |
| Mélange de caféine, midazolam, tolbutamide, dextrométhorphan, fexofénadine | EC | L'azilsartan administré à 40 mg pendant 5 jours n'a pas d'effet cliniquement significatif (inhibition ou induction) sur les cytochromes P1A2, P2C9, P2D6, P3A4 ou sur l'activité de la glycoprotéine P. | - |
| | EC | L'azilsartan médoxomil administré à 80 mg pendant 5 jours n'a pas d'effet cliniquement significatif (inhibition ou induction) sur les cytochromes P1A2, P2C9, | L'utilisation d'azilsartan médoxomil peut avoir un effet sur la glycoprotéine P, mais l'effet clinique n'est pas connu. |

| Nom usuel | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|---|------------------|---|--|
| | | P2D6ou P3A4. L'ASC et la valeur C _{max} de la fexofénadine ont diminué de plus de 25 %, mais le délai T _{max} n'a pas changé. | |
| Digoxine | EC | Aucune variation pharmacocinétique significative n'a été observée après l'administration concomitante d'azilsartan médoxomil et de digoxine, un substrat de la glycoprotéine P. | - |
| Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskirène | EC | Le double blocage du système rénine-angiotensine avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m ²) et n'est généralement pas recommandé chez d'autres patients puisqu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. | Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA). |
| Fluconazole | EC | L'administration concomitante d'azilsartan et de fluconazole (un inhibiteur puissant du CYP2C9/CYP2C19) augmente l'ASC _(0-inf) plasmatique de l'azilsartan de 42 %, la C _{max} de 14% et l'exposition urinaire U _x (0-24) de 48 %. Il n'y a aucun effet significatif sur les valeurs T _{1/2} (13,0 h p/r à 12,2 h) ou T _{max} (1,73 h p/r à 1,76 h) de l'azilsartan. | Il se peut que le CYP2C9/CYP2C19 intervienne dans le métabolisme de l'azilsartan médoxomil, mais l'effet clinique n'est pas connu. |
| Glyburide | EC | L'administration concomitante d'azilsartan et de glyburide n'a pas d'effet sur l'ASC et la C _{max} du glyburide. Le délai T _{max} du glyburide est avancé de 30 minutes. | - |
| Kétoconazole | EC | L'administration concomitante d'azilsartan et de kétoconazole (un inhibiteur puissant du | Il se peut que le CYP3A4 intervienne dans le métabolisme de l'azilsartan médoxomil, mais l'effet clinique n'est pas connu. |

| Nom usuel | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|---|------------------|--|---|
| | | CYP3A4) réduit l'ASC _(0-inf) plasmatique de l'azilsartan de 21 % et la C _{max} de 32 %. Les valeurs de T _{max} sont retardées d'une heure (3,21 h p/r à 2,06 h). | |
| Sels de lithium | T | Il se peut que la clairance du lithium soit diminuée. | Les taux sériques de lithium doivent être surveillés attentivement si des sels de lithium sont administrés. |
| Metformine | EC | L'administration concomitante d'azilsartan et de metformine ne modifie pas l'ASC ni la valeur C _{max} de l'azilsartan. Le délai T _{max} de l'azilsartan est retardé de 30 minutes. L'administration concomitante entraîne une diminution de 20 % de l'ASC de la metformine et une diminution de 18 % de la C _{max} de la metformine. Le délai T _{max} de la metformine ne change pas. | - |
| AINS (agents anti-inflammatoires non stéroïdiens) | T | Chez les patients âgés présentant une déplétion volémique (notamment les patients traités par des diurétiques) ou une fonction rénale compromise, l'administration concomitante d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et d'ARA, y compris l'azilsartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles. | La fonction rénale doit être surveillée périodiquement chez les patients traités par de l'azilsartan et un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. |
| | | L'effet antihypertenseur des ARA, notamment de l'azilsartan, peut être atténué par les AINS, notamment par les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. | |
| Pioglitazone | EC | L'administration concomitante n'a pas d'effet sur l'ASC ou le délai T _{max} de l'azilsartan ou de la pioglitazone. La valeur C _{max} de la pioglitazone augmente de 14 %; la valeur C _{max} de l'azilsartan | - |

| Nom usuel | Source de preuve | Effet | Commentaire clinique |
|-----------|------------------|---|----------------------|
| Warfarine | EC | ne change pas. L'administration concomitante n'a pas d'effet sur l'ASC ou la valeur Cmax de la warfarine. Aucun changement n'a été observé dans les paramètres pharmacodynamiques (temps de Quick ou RIN). Le délai Tmax de la warfarine S était avancé de 15 minutes; aucun changement n'a été observé pour ce qui est du délai Tmax de la warfarine S. | - |

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec la nourriture n'a été établie avec Auro-Azilsartan.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits de phytothérapie n'a été établie avec Auro-Azilsartan.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas été établies avec Auro-Azilsartan

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'azilsartan médoxomil est un pro médicament qui est hydrolysé en azilsartan pendant l'absorption dans le tractus gastro-intestinal. L'azilsartan est un antagoniste sélectif des récepteurs de sous-type AT1 de l'angiotensine II (ARA).

L'angiotensine II est formée à partir de l'angiotensine I lors d'une réaction catalysée par les enzymes de conversion de l'angiotensine (ECA, kinase II). L'angiotensine II est le principal agent vasopresseur du système rénine-angiotensine (SRA), avec des effets comprenant la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération d'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. L'azilsartan bloque l'effet vasoconstricteur et l'effet de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II en inhibant de façon sélective la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT1 dans de nombreux tissus, notamment dans le muscle lisse vasculaire et la glande surrénale. Son action est par conséquent indépendante de la voie de synthèse de l'angiotensine II.

Un récepteur AT2 est également présent dans de nombreux tissus, mais on ne sait pas si ce récepteur est associé à l'homéostasie cardiovasculaire. L'affinité de l'azilsartan pour le récepteur AT1 est plus de 10 000 fois supérieure à son affinité pour le récepteur AT2.

Comme l'azilsartan n'inhibe pas l'ECA (kinase II), il ne devrait pas avoir d'effet sur la réponse à la bradykinine. On ignore si cette différence a une importance clinique.

Le blocage du récepteur de l'angiotensine II inhibe la rétroaction négative de l'angiotensine II

régulant la sécrétion de rénine, mais l'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique qui en résulte et le taux d'angiotensine II en circulation ne compensent pas l'effet de l'azilsartan sur la pression artérielle.

10.2 Pharmacodynamique

L'azilsartan inhibe en fonction de la dose les effets vasopresseurs d'une perfusion d'angiotensine II. Une seule dose d'azilsartan équivalant à 32 mg d'azilsartan médoxomil a inhibé l'effet vasopresseur maximal d'environ 90 % à la concentration maximale et d'environ 60 % après 24 heures. On a observé une augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine I et II et de l'activité de la rénine plasmatique en même temps qu'une diminution des concentrations plasmatiques d'aldostérone après une seule administration ou des administrations répétées de l'azilsartan médoxomil à des sujets en bonne santé; aucun effet cliniquement significatif sur le potassium ou le sodium sérique n'a été observé.

L'effet hypertenseur observé avec l'azilsartan médoxomil a été plus faible chez les patients noirs, qui ont tendance à présenter une hypertension à rénine basse.

Effet sur l'électrocardiographie : On a effectué une étude croisée à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par comparateur actif pour évaluer la capacité d'allongement de l'intervalle QTc de l'azilsartan chez des sujets en bonne santé (N = 58). L'azilsartan médoxomil a été administré en une seule dose de 320 mg. Aucun effet significatif sur le plan clinique ou statistique n'a été observé sur l'intervalle QTc.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 3 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques estimés (moyenne arithmétique \pm É-T) pour l'azilsartan après l'administration de doses unique et multiples d'azilsartan médoxomil chez des sujets en bonne santé

| | N | C _{max} (ng/mL) | T _{1/2} (h) | ASC (ng·hr/mL) |
|--|----|-----------------------------|-------------------------|------------------------|
| Azilsartan médoxomil à 40 mg, dose unique | 47 | 2 549 \pm 824 | 11,70 \pm 2,83 | 21 036 \pm 7 061 |
| Azilsartan médoxomil à 80 mg, dose unique | 74 | 5 170 \pm 1 491 | 11,38 \pm 2,03 | 40 010 \pm 11 043 |
| Azilsartan médoxomil à 40 mg, doses multiples à l'état d'équilibre | 23 | 2 554 \pm 652 | ND | 18 156 \pm 5 146 |
| Azilsartan médoxomil à 80 mg, doses multiples à l'état d'équilibre | 53 | 5 626 \pm 1 273 | ND | 42 488 \pm 11 169 |

N : nombre de sujets.

C_{max} : concentration plasmatique maximale

t_{1/2} : demi-vie d'élimination.

ASC : aire sous la courbe de la concentration plasmatique; l'ASC_{0-inf} correspond à une dose unique et l'ASC_{0-tau} à des doses multiples.

ND : non déterminé.

Absorption

L'azilsartan médoxomil est rapidement hydrolysé en azilsartan, un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine, dans le tractus gastro-intestinal pendant l'absorption. La proportionnalité de l'exposition à la dose a été établie pour l'azilsartan dans la plage posologique de l'azilsartan médoxomil de 20 mg à 320 mg après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples.

La biodisponibilité absolue estimée de l'azilsartan médoxomil en fonction des concentrations d'azilsartan est d'environ 60 %. Après l'administration orale d'azilsartan médoxomil, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'azilsartan sont atteintes en 1,5 à 3 heures. Les aliments n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité de l'azilsartan.

Distribution

Le volume de distribution de l'azilsartan est d'environ 16 L. L'azilsartan a une forte affinité de liaison pour les protéines plasmatiques humaines (> 99 %), principalement l'albumine sérique. La liaison aux protéines est constante à des concentrations plasmatiques d'azilsartan très supérieures à la plage atteinte avec les doses recommandées. Chez le rat, une radioactivité minimale associée à l'azilsartan a traversé la barrière hémato-encéphalique. L'azilsartan et tous les métabolites associés ont traversé la barrière placentaire chez des rates gravides et ont été distribués aux fœtus.

Métabolisme

L'azilsartan est métabolisé en deux métabolites principaux. Le principal métabolite dans le plasma est formé par O-déalkylation (métabolite M-II) et le métabolite mineur est formé par décarboxylation (métabolite M-I). Chez l'humain, l'exposition systémique au principal métabolite était d'environ 50 % d'azilsartan et l'exposition systémique au métabolite mineur était inférieure à 1 % d'azilsartan. M-I et M-II ne contribuent pas à l'activité pharmacologique de l'azilsartan médoxomil. La principale enzyme responsable du métabolisme de l'azilsartan est le CYP2C9.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale d'azilsartan médoxomil marqué au carbone 14, environ 55 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces et environ 42 % dans l'urine, avec 15 % de la dose excrétée dans l'urine sous forme d'azilsartan. La demi-vie d'élimination de l'azilsartan est d'environ 11 heures et la clairance rénale d'environ 2,3 mL/min. Les concentrations d'azilsartan à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 jours et une posologie unique répétée n'entraîne pas d'accumulation dans le plasma.

Populations particulières et états pathologiques

L'effet des facteurs démographiques et fonctionnels sur la pharmacocinétique de l'azilsartan a été étudié dans le cadre d'études à dose unique et à doses multiples. Les effets sont modestes et ne nécessitent pas d'ajustement posologique.

- **Enfants** : La pharmacocinétique de l'azilsartan n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans.

- **Personnes âgées** : La pharmacocinétique de l'azilsartan n'est pas significativement différente entre les sujets jeunes (18 à 45 ans) et les sujets âgés (65 à 85 ans).
- **Sexe** : La pharmacocinétique de l'azilsartan n'est pas significativement différente entre les hommes et les femmes. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.
- **Origine ethnique** : La pharmacocinétique de l'azilsartan n'est pas significativement différente entre la population noire et la population blanche.
- **Insuffisance hépatique** : Azilsartan medoxomil n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ce groupe de patients. L'exposition totale (ASC) augmente de 64 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et de 28 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère.
- **Insuffisance rénale**: L'exposition totale à l'azilsartan, après une dose unique d'azilsartan médoxomil, augmente respectivement de 30 %, 25 % et 96 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave. L'azilsartan n'est pas éliminé de la circulation générale au cours de l'hémodialyse.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer à une température entre 15 °C et 30 °C. Garder le contenant bien fermé. Protéger de la lumière et de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas reconditionner Auro-Azilsartan Medoxomil.

Délivrer et entreposer Auro-Azilsartan Medoxomil dans son contenant d'origine avec le dessiccant fourni pour protéger Auro-Azilsartan Medoxomil de la lumière et de l'humidité.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

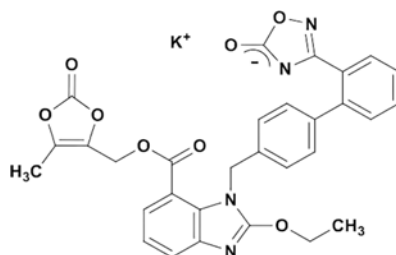
Nom propre: Azilsartan Médoxomil

Nom chimique: Sel monopotassique du 2-éthoxy-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl) -1,1'-biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) méthyle

Formule moléculaire : $C_{30}H_{23}KN_4O_8$

Masse moléculaire : Azilsartan médoxomil (sous forme de potassium):606,62 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques

Solubilité : L'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium) est pratiquement insoluble dans l'eau et librement soluble dans le méthanol.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 4 - Aspects démographiques et méthodologie de l'essai

| Essai n° | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets d'étude (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe (H/F) |
|----------|---|---|--|----------------------------|----------------------|
| Étude 1 | À double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo | Azilsartan médoxomil à 20 mg avec augmentation à 40 mg Azilsartan médoxomil à 40 mg avec augmentation à 80 mg Placebo Administration orale Ajustement posologique de 2 semaines et traitement de 4 semaines | N = 280 N = 285 N = 154 | 56 ans (de 22 à 84 ans) | H : 54 % F : 46 % |
| Étude 2 | À double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo | Azilsartan médoxomil à 20 mg Azilsartan médoxomil à 40 mg Azilsartan médoxomil à 80 mg Placebo Administration orale 6 semaines | N = 283 N = 283 N = 285 N = 142 | 58 ans (de 21 à 86ans) | H : 50 % F : 50 % |

14.2 Résultats de l'étude

Deux études de 6 semaines à répartition aléatoire et à double insu (étude 1 et étude 2) ont comparé l'efficacité de l'azilsartan médoxomil sur la pression artérielle aux doses de 40 mg et de 80 mg avec celle du placebo. Le tableau 5 présente les réductions de la pression artérielle par rapport au placebo d'après les mesures de la pression artérielle en clinique à concentration minimale et de la moyenne sur 24 heures par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) pour les deux études. L'azilsartan médoxomil est statistiquement supérieur au placebo pour les mesures de la pression artérielle clinique et de la moyenne sur 24 heures.

Tableau 6 - Variation moyenne par rapport au départ, corrigée en fonction du placebo, de la pression artérielle systolique (PAS) /diastolique (PAD) à la semaine 6 (mm Hg)

| | Étude 1 | | Étude 2 | |
|----------------------------|---|--|---|--|
| | Pression artérielle en clinique (Moyenne au départ : 157,4/92,5) | Moyenne sur 24 heures par MAPA (Moyenne au départ : 144,9/88,7) | Pression artérielle en clinique (Moyenne au départ : 159,0/91,8) | Moyenne sur 24 heures par MAPA (Moyenne au départ : 146,2/87,6) |
| Azilsartan médoxomil 40 mg | -14,6 / -6,2 | -13,2 / -8,6 | -12,4 / -7,1 | -12,1 / -7,7 |
| Azilsartan médoxomil 80 mg | -14,9 / -7,5 | -14,3 / -9,4 | -15,5 / -8,6 | -13,2 / -7,9 |

Dose maximale atteinte dans l'étude 1. La posologie pour l'azilsartan médoxomil a fait l'objet d'une augmentation forcée à la semaine 2 de 20 à 40 mg et de 40 à 80 mg.

La figure 1 représente les profils de la pression artérielle systolique et diastolique ambulatoire sur 24 heures à la fin de l'étude pour l'étude 1.

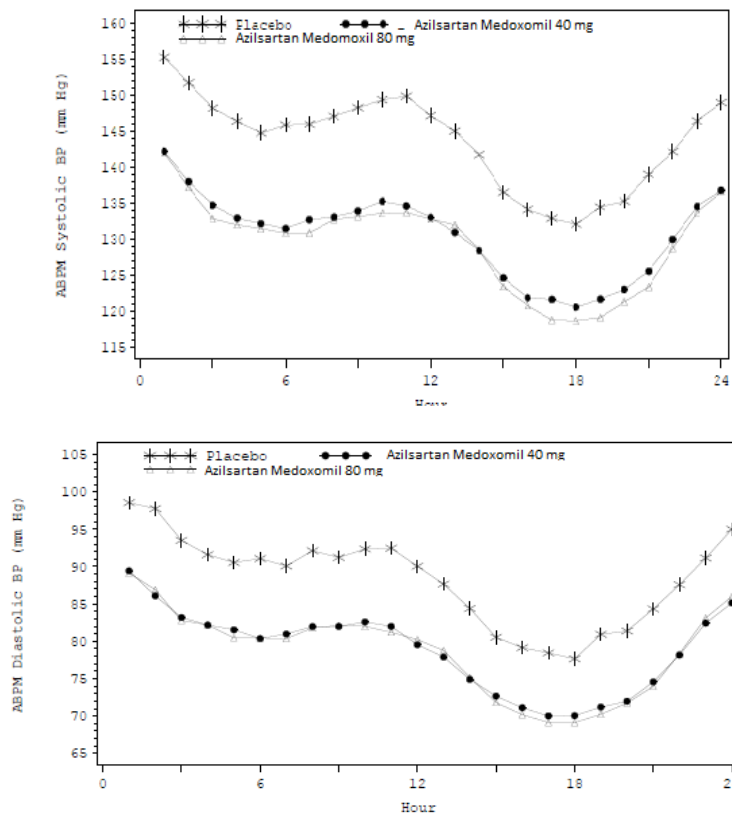


Figure 1 : Pression artérielle systolique/diastolique ambulatoire moyenne à la semaine 6 en fonction de la dose et du temps en heures

L'effet antihypertenseur survient en grande partie dans les deux premières semaines suivant

l'administration.

L'azilsartan médoxomil réduit efficacement la pression artérielle, peu importe l'âge, le sexe ou la race des patients, mais l'effet observé en monothérapie était plus faible, soit environ la moitié, chez les patients noirs, qui ont tendance à avoir un faible taux de rénine, tel qu'observé avec les inhibiteurs de l'ECA et d'autres ARA.

L'azilsartan médoxomil à 40 mg et à 80 mg administré en concomitance avec un inhibiteur calcique (amlodipine) ou un diurétique de type thiazidique (chlorthalidone) entraîne des réductions supplémentaires de la pression artérielle.

Lors d'un essai contrôlé, lorsque l'azilsartan médoxomil à 40 mg ou à 80 mg a été ajouté au traitement par la chlorthalidone (25 mg), la réduction de la pression artérielle a été plus importante que celle observée avec la chlorthalidone seule.

Lors d'un essai contrôlé, lorsque l'azilsartan médoxomil à 40 mg ou à 80 mg a été ajouté au traitement par l'amlodipine (5 mg), la réduction de la pression artérielle a été plus importante que celle observée avec l'amlodipine seule.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de bioéquivalence orale à dose unique (1 x 80 mg) croisée, en double aveugle, randomisée, à deux traitements, deux séquences et deux périodes, d'Auro-Azilsartan (Auro Pharma Inc. (Canada)) versus EDARBI® (Valeant Canada LP Valeant Canada S.E.C.) a été menée chez 42 sujets adultes sains de sexe masculin à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité basées sur le métabolite, l'azilsartan, provenant de 38 sujets ayant terminé l'étude est présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE

| Azilsartan (1 x 80 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme d'azilsartan médoxomil potassique)) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | À l'étude ¹ | Référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng·h/mL) | 32165.4 33118.6 (23.5) | 33473.7 34539.9 (22.5) | 96.1 | 89.7-102.9 |
| ASC _I (ng·h/mL) | 33646.3 34551.1 (22.1) | 34815.8 35911.7 (22.8) | 96.6 | 90.6–103.1 |
| C _{max} (ng/mL) | 4146.9 4275.4 (26.7) | 4300.9 4368.0 (19.0) | 96.4 | 89.6-103.8 |
| T _{max} ³ (h) | 1.84 (1.00 – 4.00) | 2.00 (1.00 – 5.00) | | |
| T _½ ⁴ (h) | 9.77 (18.2) | 9.83 (24.2) | | |

¹Auro-Azilsartan (azilsartan médoxomil (asilsartan médoxomil potassium)) comprimés, 80 mg (Auro Pharma Inc.).

² EDARBI® (azilsartan médoxomil as (azilsartan médoxomil potassium)) comprimés, 80 mg (Valeant Canada LP Valeant Canada S.E.C.).

³ N=37.

⁴ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

⁵ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %)

15 MICROBIOLOGIE

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

L'azilsartan médoxomil (pro médicament), l'azilsartan (médicament actif) et M-II (principal métabolite chez l'humain) ont été évalués dans le cadre d'un programme d'études sur la toxicologie comprenant des études de doses aiguës et répétées chez les rongeurs et le chien, des études de génotoxicité, des études sur la carcinogénicité chez les rongeurs et des études sur la reproduction et le développement chez le rat et le lapin. Fondamentalement, il y avait recoupement et concordance des résultats des études sur la toxicologie pour l'azilsartan médoxomil et l'azilsartan; par conséquent, la section suivante décrit surtout les résultats des études sur l'azilsartan médoxomil.

Le métabolite M-II avait des effets toxiques aigus de faible degré, sans constatations toxicologiques majeures dans les études à doses répétées, était non carcinogène dans une étude de 26 semaines chez des souris Tg.rasH₂ et dans une étude de 2 ans chez le rat, et n'avait pas d'effet sur la fertilité chez le rat.

Toxicité aiguë

L'azilsartan médoxomil administré par voie orale a peu d'effets toxiques aigus chez le rat et le chien. Des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg administrées à des rats et des doses allant jusqu'à 30 mg/kg administrées à des chiens n'ont pas entraîné de signes cliniques graves ni de mortalité. Des diarrhées et vomissements temporaires ont été observés chez le chien à ≤30 mg/kg. Des signes cliniques graves (notamment des convulsions) se sont manifestés après l'administration d'un bolus intraveineux d'azilsartan médoxomil (≥ 40 mg/kg) chez le rat, avec létalité à 40 mg/kg chez les mâles et à 200 mg/kg chez les femelles.

Toxicité à long terme

Les études sur les effets toxiques de doses orales répétées ont montré que la dose « sans effet indésirable » pour l'azilsartan médoxomil était < 20 mg/kg/jour chez la souris (13 semaines), de 20 mg/kg/jour (mâles) et de 200 mg/kg/jour (femelles) chez le rat (6 mois), et de 60 mg/kg/jour (mâles) et de 12 mg/kg/jour (femelles) chez le chien (6 mois). Une toxicité grave, y compris la mort, est survenue chez des chiens ayant reçu de l'azilsartan médoxomil à 300 mg/kg/jour (mâles) et ≥ 100 mg/kg/jour (femelles). Après l'administration de 300 mg/kg/jour (mâles) et de 100 mg/kg/jour (femelles) d'azilsartan lors de l'étude à long terme chez le chien, l'exposition systémique à l'azilsartan à 6 mois était environ 7 fois plus élevée (chez les mâles et les femelles) que l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'humain. Les résultats cliniques et de pathologie clinique et les lésions pathologiques dans plusieurs organes (y compris le rein, le tractus gastro-intestinal et le cœur) reflètent des effets consécutifs à l'urémie et à une altération de l'équilibre hydrique ou à un mauvais état général. Des décès ont été signalés chez la souris à des doses ≥ 200 mg/kg/jour. Aucun décès n'est survenu chez des rats ayant reçu ≤ 2 000 mg/kg/jour pendant 6 mois.

Les effets hématologiques chez les animaux comprenaient des diminutions des paramètres érythroïdes, notamment de la numération érythrocytaire, de la concentration d'hémoglobine et

de l'hématocrite. Les variations des résultats biologiques comprenaient des augmentations des taux d'azote uréique du sang, de créatinine et du cholestérol total, ainsi que des diminutions des taux de triglycérides, de sodium, de chlorure et de calcium. Des augmentations des taux sériques/plasmatiques de l'aspartate aminotransférase, de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline ont été observées après l'administration de doses relativement élevées. L'excrétion urinaire du sodium et du chlorure avait diminué.

On a fait des constatations histopathologiques dans l'estomac et les reins des rongeurs et des chiens, ainsi que dans les glandes surrénales des rats, y compris des modifications dans l'estomac glandulaire chez la souris, le rat et le chien. Quant au rein, on considère que l'hypertrophie ou l'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire est due aux effets pharmacologiques de l'azilsartan sur le SRAA. Une dilatation des tubules rénaux, une basophilie, une vacuolisation et une régénération ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Ces constatations histopathologiques dans le rein (et dans l'estomac lors d'une étude chez le rat) ont été faites lors des études sur la toxicité avec des doses répétées, à des niveaux d'exposition systémique comparables à ceux de la dose de 80 mg/jour, soit la dose maximale recommandée chez l'humain.

Une atrophie de la zone glomérulée de la corticosurrénale, considérée comme un effet pharmacologique, a été observée chez le rat à des valeurs d'exposition systémique à l'azilsartan inférieures à la dose maximale recommandée chez l'humain de 80 mg/jour. La réversibilité de l'atrophie de la zone glomérulée de la corticosurrénale n'a pas été évaluée dans le cadre d'études non cliniques. Une diminution du poids du cœur a également été observée chez le rat et la souris traités par des doses répétées d'azilsartan médoxomil.

La diminution des paramètres liés aux globules rouges et du poids du cœur, ainsi que les modifications pathologiques dans les reins et l'estomac sont des effets auxquels on s'attend chez les animaux à la suite de l'antagonisme des récepteurs de type 1 (AT1) de l'angiotensine II. Un supplément de solution saline a permis d'éliminer ou d'atténuer ces effets chez le rat.

Mutagénicité

Les résultats des tests d'aberrations structurales étaient positifs pour l'azilsartan médoxomil, l'azilsartan et M-II lors de l'essai cytogénétique effectué à partir de cellules pulmonaires de hamster chinois. L'azilsartan médoxomil, l'azilsartan et M-II étaient dépourvus de potentiel génotoxique dans les tests de mutagénicité bactérienne (Ames); les résultats aux tests *in vitro* de mutation directe sur des cellules ovariennes de hamster chinois et de mutation génétique au locus tk mené sur des cellules de lymphome de souris étaient négatifs pour l'azilsartan; et les résultats aux tests de synthèse non programmée de l'ADN chez le rat et aux tests *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse chez la souris et/ou le rat étaient négatifs pour l'azilsartan médoxomil et l'azilsartan.

Pouvoir cancérigène / cancérogène

L'azilsartan médoxomil n'était pas cancérigène lorsqu'il a été évalué dans une étude de 26 semaines chez des souris transgéniques (Tg.rasH₂) (dose maximale testée de 450 mg/kg/jour) et une étude de 2 ans chez des rats (dose maximale testée de 600 mg/kg/jour) avec des expositions systémiques à l'azilsartan 7 et 17 fois (souris mâles et femelles) et 25 et 28 fois (rats mâles et femelles) supérieures à l'exposition moyenne à l'azilsartan chez l'humain recevant la dose maximale recommandée chez l'humain (80 mg d'azilsartan médoxomil/jour).

Études sur la reproduction

L'azilsartan médoxomil n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, pour lesquelles l'exposition systémique (ASC) à l'azilsartan serait environ 30 fois supérieure à l'exposition à l'azilsartan médoxomil avec la dose maximale recommandée chez l'humain, qui est de 80 mg/jour.

Dans les études sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, on a observé des effets indésirables sur la viabilité des progénitures, un retard d'éruption des incisives et une dilatation du bassinnet avec hydronéphrose lorsque l'azilsartan médoxomil était administré à des rates gravides entre le jour 6 de la gestation et le jour 21 de la lactation à raison de 10 mg/kg/jour (marge d'exposition estimée 4,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après les données sur l'ASC de rates non gravides). Des études semblables sur l'azilsartan chez le rat ont entraîné pour une génération une dilatation du bassinnet/uretère ($\geq 0,3$ mg/kg/jour), une diminution du poids corporel et de la survie et une augmentation de l'incidence des aspérités sur la surface rénale (≥ 10 mg/kg/jour), ainsi que des effets sur la reproduction pour une génération (30 mg/kg/jour).

L'azilsartan médoxomil n'était pas tératogène lorsqu'il était administré à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour à des rates gravides ou jusqu'à 50 mg/kg/jour à des lapines gravides. Cependant, une toxicité embryofœtale a été observée à des doses d'azilsartan médoxomil de 1 000 mg/kg/jour chez le rat (dilatation du bassinnet et côtes surnuméraires courtes) et de 50 mg/kg/jour chez le lapin (augmentation des pertes post-implantation, décès d'embryons et de fœtus et diminution du nombre de fœtus vivants), avec une exposition systémique à l'azilsartan aux doses « sans effet indésirable » (100 et 30 mg/kg/jour, respectivement) estimée à 20 et 9 fois celle à la dose maximale recommandée chez l'humain. Une toxicité embryofœtale a également été signalée chez le rat avec des doses d'azilsartan ≥ 30 mg/kg/jour (retard d'ossification des vertèbres caudales) et de 100 mg/kg/jour (diminution du poids corporel des fœtus mâles) et à 500 mg/kg/jour chez le lapin (augmentation des pertes post-implantation). L'azilsartan a traversé le placenta et a été trouvé dans les fœtus de rates gravides et a également été excrété dans le lait des rates en lactation.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI

1. PrEDARBI® (comprimés, 40 mg et 80 mg), contrôle de la soumission 276197, monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc. (9 NOVEMBRE 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Auro-Azilsartan Medoxomil

Comprimés d'azilsartan médoxomil

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Auro-Azilsartan Medoxomil** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d' **Auro-Azilsartan Medoxomil**.

Mises en garde et précautions importantes

Auro-Azilsartan Medoxomil ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez Auro-Azilsartan Medoxomil, arrêtez le traitement et consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien le plus rapidement possible.

Pourquoi Auro-Azilsartan Medoxomil est-il utilisé?

Auro-Azilsartan Medoxomil est utilisé chez les adultes pour abaisser la pression artérielle. Il peut être utilisé seul ou avec des diurétiques thiazidiques (« pilules d'eau ») ou des inhibiteurs calciques.

Comment Auro-Azilsartan Medoxomil agit-il?

Auro-Azilsartan Medoxomil est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il abaisse la pression artérielle. Ce médicament ne guérit pas l'hypertension. Il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre Auro-Azilsartan Medoxomil régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients dans Auro-Azilsartan Medoxomil?

Ingrédients médicinaux : Azilsartan médoxomil

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, HPMC 2910/Hypromellose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer jaune, macrogol/PEG, aluminometasilicate de magnésium, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, talc et dioxyde de titane.

Auro-Azilsartan Medoxomil est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à 40 mg et à 80 mg

Ne prenez pas Auro-Azilsartan Medoxomil si vous :

- êtes allergique à l'azilsartan médoxomil ou à tout autre ingrédient contenu dans Auro-Azilsartan Medoxomil.
- avez déjà présenté une réaction allergique à un ARA (œdème de Quincke). Les signes de cette réaction allergique incluent :
 - enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
 - difficulté soudaine à respirer ou à avaler.

N'oubliez pas de dire à votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est arrivé;

- êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale et vous prenez déjà un médicament servant à abaisser la pression artérielle qui contient de l'aliskirène.
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise Auro-Azilsartan Medoxomil pendant la grossesse peut causer des lésions ou même entraîner la mort du bébé;
- allaitez. Il est possible qu' Auro-Azilsartan Medoxomil passe dans le lait maternel.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Auro-Azilsartan Medoxomil, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez déjà présenté une réaction allergique à un médicament utilisé pour abaisser la pression artérielle.
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC.
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque.
- vous avez une maladie du foie ou des reins.
- vous êtes atteint de diabète.
- vous êtes en dialyse.
- vous êtes déshydraté ou vous présentez de la diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- vous suivez un régime pauvre en sel.
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène.
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Vous pouvez reconnaître les IECA en portant attention au nom de l'ingrédient médicamenteux qui se termine par '-PRIL'
- vous avez 75 ans ou plus. Vous pourriez présenter un grand risque d'hypotension pendant la prise d' Auro-Azilsartan Medoxomil. Votre professionnel de la santé pourrait décider si Auro-Azilsartan Medoxomil est bon pour vous.

Autres mises en garde à connaître :

- **Hypotension (baisse de la pression artérielle) :** Vous pourriez vous sentir étourdi ou avoir une sensation de tête légère :
 - Particulièrement pendant les premiers jours après le début du traitement par Auro-Azilsartan Medoxomil ou lorsque votre dose est augmentée.
 - Lorsque vous faites de l'exercice ou lorsqu'il est fait chaud.

Si cela arrive, vous devriez vous allonger. Si vous vous évanouissez, parlez-en avec votre professionnel de la santé **immédiatement**.

- **Réactions allergiques (angioedème) :** Certains patients ont déclaré avoir ressenti des symptômes de réactions allergiques (angioedème) pendant la prise d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) comme Auro-Azilsartan Medoxomil. Si vous ressentez des signes ou des symptômes d'une réaction allergique pendant la prise d'Auro-Azilsartan, arrêtez de le prendre et informez votre professionnel de la santé **immédiatement**.
- **Maladies rénales :** Auro-Azilsartan Medoxomil peut causer des maladies rénales. Certains patients ont ressenti une diminution de la miction, une insuffisance rénale pendant la prise des ARA comme Auro-Azilsartan Medoxomil. Certains cas ont même entraîné la mort. Si vous ressentez des signes ou des symptômes de problèmes rénaux, communiquez avec votre professionnel de la santé **immédiatement**.

Voir la table des « Effets secondaires graves et mesures à prendre », ci-bas, pour plus d'information sur ceux-ci et d'autres effets secondaires graves.

Conduite de véhicules ou maniement de machines : Avant d'accomplir des tâches qui demandent une attention spéciale, attendez de savoir comment vous répondez à Auro-Azilsartan Medoxomil. Il est en effet possible que vous ayez des étourdissements, une sensation de tête légère ou que vous vous évanouissiez, surtout après avoir reçu votre première dose d' Auro-Azilsartan Medoxomil ou lorsque la dose est augmentée.

Chirurgie : Informez votre professionnel de la santé de la prise d' Auro-Azilsartan Medoxomil avant de subir une chirurgie (opération) qui requiert une anesthésie générale. Ceci inclut une chirurgie dentaire. Une anesthésie générale peut causer une baisse de pression soudaine.

Analyses de laboratoire et surveillance : Votre professionnel de la santé pourrait décider d'effectuer des tests sanguins avant la prise d' Auro-Azilsartan Medoxomil et / ou pendant votre traitement. Ceci est pour s'assurer que vos reins fonctionnent normalement.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Auro-Azilsartan Medoxomil:

- Les médicaments qui augmentent le taux de potassium dans votre sang. Ceux-ci incluent :
 - des diurétiques qui épargnent le potassium (un diurétique particulier de « médicament qui élimine l'eau »)
 - des suppléments de potassium;
 - des substituts de sel contenant du potassium
- Les médicaments qui abaissent la pression artérielle. Ceux-ci incluent
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)
 - les produits contenant de l'aliskirène;
 - les diurétiques (« médicament qui élimine l'eau »)
- L'amlodipine - utilisée pour abaisser la pression artérielle ou traiter un type de douleur thoracique appelé angine de poitrine;
- Le lithium - utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- Le fluconazole et le kétoconazole - utilisés pour traiter les infections fongiques;
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib - utilisés pour réduire la douleur et l'enflure.

Comment prendre Auro-Azilsartan Medoxomil:

- Prenez Auro-Azilsartan Medoxomil exactement comme il vous est prescrit.
- Il est recommandé de prendre votre dose à la même heure chaque jour.
- Auro-Azilsartan Medoxomil peut être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle:

- 40 mg une fois par jour.
- Votre médecin peut augmenter la dose à 80 mg ou décider d'ajouter un autre médicament.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d' Auro-Azilsartan Medoxomil ,contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même s'il n'y a aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre dose au cours de la journée, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Auro-Azilsartan Medoxomil?

Comme d'autres médicaments, Auro-Azilsartan Medoxomil peut causer des effets secondaires. Consultez votre médecin si vous manifestez ces effets secondaires indésirables ou d'autres.

Les effets secondaires incluent :

- Étourdissements
- Fatigue
- Éruption cutanée
- Démangeaisons de la peau
- Urticaire
- Diarrhée
- Constipation
- Se sentir malade
- Vomissements
- Maux de tête
- Maux de dos
- Douleurs dans les bras et jambes
- Douleurs musculaires ou spasmes
- Douleurs aux articulations
- Vertiges
- Inconforts abdominaux ou douleurs
- Bouche sèche
- Brûlures d'estomac
- Maux de dents
- Anxiété
- Toux
- Maux de gorge
- Congestion des sinus
- Transpiration excessive
- Mictions fréquentes
- Inflammations du nez et de la gorge
- Impuissance (difficulté à maintenir une érection).

Auro-Azilsartan Medoxomil peut causer des anomalies des résultats d'analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer les tests sanguins et interprétera les résultats.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptômes / effets | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENTS | | | |
| Hypotension (faible pression artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausée, vomissement, fatigue (quand vous passez d'une position couchée ou assise à la position debout) | √ | | |
| Hyperkaliémie (augmentation des taux de potassium dans le sang): battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise généralisé | | √ | |
| Battements cardiaques irréguliers | √ | | |
| Infection des voies urinaires (infection du système urinaire incluant les reins, l'uretère, la vessie et l'urètre): douleur ou brûlure lors de la miction, augmentation de la fréquence de la miction, sang dans l'urine, douleurs au pelvis, forte odeur d'urine, urine trouble | √ | | |
| PEU FRÉQUENTS | | | |
| Réaction allergique (œdème de Quincke) : difficulté à avaler ou à respirer, enflure du visage, des mains et de pieds, des parties génitales, de la langue ou de la gorge, sifflement, éruption cutanée ou urticaire, enflure du système tractus digestif causant de la diarrhée, de la nausée ou des vomissements | | | √ |
| Trouble rénal : changement de fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue | | √ | |
| Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), douleur abdominale dans le côté supérieur droit du ventre ou enflure, nausées, vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle | | √ | |
| Œdème périphérique (enflure des jambes et des pieds, causée par une rétention de fluide) : enflure ou boursoufflement des jambes et des mains, se sentir lourd, douleurs ou rigidités | √ | | |
| RARES | | | |
| Rhabdomyolyse : douleur musculaire que vous ne pouvez pas expliquer, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine brun foncé | | √ | |
| TRÈS RARES | | | |
| Anémie (baisse de globules rouges dans le sang) : fatigue, perte d'énergie, battements de cœur irréguliers, teint pâle, essoufflement, | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptômes / effets | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| faiblesse | | | |
| Diminutions de plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse | | √ | |
| Leucopénie (baisse de globules blancs dans le sang) : infections, fatigue, fièvre, maux et douleurs, symptômes de type grippal | | √ | |

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou en
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Auro-Azilsartan Medoxomil, à une température entre 15 °C et 30 °C.
- Garder le récipient bien fermé.
- Auro-Azilsartan Medoxomil doit être protégé de la lumière et de l'humidité.
- Conservez Auro-Azilsartan Medoxomil dans le contenant d'origine que vous a remis votre pharmacien, votre infirmière ou votre médecin. Ne transférez pas Auro-Azilsartan Medoxomil dans un flacon ou un contenant différent.
- Gardez Auro-Azilsartan Medoxomil et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Auro-Azilsartan Medoxomil:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); sur le site du fabricant <http://www.auropharma.ca>, ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été préparé par : Auro Pharma Inc.

Dernière révision : 25 février 2025