Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient e s

PrTARO-CANDESARTAN

comprimés de candésartan cilexétil

Comprimés à 4 mg, à 8 mg, à 16 mg et à 32 mg pour administration par voie orale

Antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II

Sun Pharma Canada Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario)
L6T 1C1

Date d'approbation initiale :
20 novembre 2012

Date de révision :
24 juillet 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 304645

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

N/A

Table des matières

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4
1.1 Pédiatrie 4
1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5
4.4 Administration 7
4.5 Dose oubliée 7

5 Surdose 8

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8

7 Mises en garde et précautions 9
7.1 Populations particulières 11
7.1.1 Grossesse 11
7.1.2 Allaitement 12
7.1.3 Enfants et adolescents 12
7.1.4 Personnes âgées 13

8 Effets Indésirables 13
8.1 Aperçu des effets indésirables 13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 14
8.3 Effets indésirables peu fréquents observées au cours des études cliniques 16
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 17
8.5 Effets indésirables observées après la commercialisation 18

9 Interactions médicamenteuses 19
9.1 Interactions médicamenteuses graves 19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 19
9.4 Interactions médicament-médicament 19
9.5 Interactions médicament-aliment 22

9.6 Interactions médicament-plante médicinale 22
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 22

10 Pharmacologie clinique 22

10.1 Mode d'action 22
10.2 Pharmacodynamie 23
10.3 Pharmacocinétique 24

11 Conservation, stabilité et mise au rebut 25

12 Instructions particulières de manipulation du produit 25

Partie 2 : Renseignements scientifiques 26

13 Renseignements pharmaceutiques 26

14 Études cliniques 27

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 27
14.3 Études de biodisponibilité comparatives 30

15 Microbiologie 31

16 Toxicologie non clinique 31

17 Monographie de référence 35

Renseignements destinés aux patient e s 36

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

TARO-CANDESARTAN (candésartan cilexétil) est indiqué pour :

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

1.1 Pédiatrie

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

- Hypertension
  TARO-CANDESARTAN est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans (voir 7.1.3 Enfants et adolescents, 14 Études cliniques).
- Insuffisance cardiaque
  L'innocuité et l'efficacité du candésartan cilexétil en comprimés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

1.2 Gériatrie

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

2 Contre-Indications

TARO-CANDESARTAN 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 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement).
- Enfants âgés de moins de 1 an.
- Grossesse (voir 7.1.1 Grossesse).
- Allaitement (voir 7.1.1 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^2) (voir Double blocage du système rénine- angiotensine (SRA) et Troubles rénaux, et 9.4 Interactions médicament-médicament.
- Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption duglucose-galactose.

3 Encadré mises en garde et précautions importantes

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 fœtales. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec TARO-CANDESARTAN (voir 7.1.1 Grossesse).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

La posologie de TARO-CANDESARTAN doit être individualisée.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension

Adultes

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

La dose initiale recommandée de TARO-CANDESARTAN en monothérapie est de 16 mg une fois parjour. Les doses quotidiennes totales de TARO-CANDESARTAN devraient varier entre 8 et 32 mg. Des doses de plus de 32 mg n'ont pas semblé avoir un plus grand effet sur la réduction de la tension artérielle, et l'expérience avec de telles doses est relativement minime. L'effet antihypertensif est presque complet après 2 semaines de traitement, et la réduction maximale de la tension artérielle est généralement obtenue après 4 semaines. Chez les patients dont le volume intravasculaire pourrait être réduit (p. ex. des patients traités avec des diurétiques, surtout ceux présentant une insuffisance rénale), il faut envisager l'administration d'une dose plus faible. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec TARO-CANDESARTAN en monothérapie, on peut ajouter un diurétique thiazidique (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Traitement diurétique concomitant

Chez les patients qui prennent des diurétiques, il faut entreprendre un traitement avec TARO-

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 TARO-CANDESARTAN, afin de réduire la possibilité d'hypotension (voir Hypotension). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement par les diurétiques, il faut administrer TARO-CANDESARTAN avec circonspection et surveiller étroitement la tension artérielle. La dose devra ensuite être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient.

Ajustements posologiques en présence de pathologies

Insuffisance hépatique

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

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

Insuffisance rénale

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

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

Ajustements posologiques chez les populations particulières

Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans)

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

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

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

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

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

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

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

Pour les enfants qui pourraient présenter une déplétion du volume intravasculaire (p. ex. patients traités par des diurétiques, en particulier ceux dont la fonction rénale est altérée), le traitement avec TARO-CANDESARTAN ne devrait être entrepris que sous surveillance médicale étroite et une dose de départ plus faible que la dose initiale générale indiquée ci-dessus devrait être envisagée (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

Personnes âgées (> 65 ans)
Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés. Il ne faut cependant pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées et, par conséquent, la prudence est recommandée (voir 7.1.4 Personnes âgées).

Insuffisance cardiaque

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

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

Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans)
L'innocuité et l'efficacité du candésartan cilexétil dans le traitement de l'insuffisance cardiaque n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)
Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés. Il ne faut cependant pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées et, par conséquent, la prudence est recommandée (voir 7.1.4 Personnes âgées).

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

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

Il ne faut jamais prendre une double dose de TARO-CANDESARTAN pour compenser les doses

oubliées.

5 Surdose

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

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

Le candésartan cilexétil n'est pas éliminé du plasma lors de l'hémodialyse.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1 844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 - Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 4 mg, à 8 mg, à 16 mg et à 32 mg	Amidon de maïs, carmellose calcique, hydroxypropylcellulose-L, lactose monohydraté, macrogol 6000, oxyde de fer rouge (sauf les comprimés à 4 mg) et stéarate de magnésium

Description

TARO-CANDESARTAN en comprimés dosés à 4 mg : comprimés blancs, ronds et biconvexes, portant l'inscription « **R** » gravée en creux d'un côté et de l'autre les inscriptions « **C** » er « **4** » gravées en creux de part et d'autre de la rainure. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons PEHD de 100 comprimés.

TARO-CANDESARTAN en comprimés dosés à 8 mg : comprimés roses, marbrés, ronds et biconvexes, portant l'inscription « **CC8** » gravée en creux d'un côté et de l'autre les inscriptions « **r** » et « **bx** » gravées en creux de part et d'autre de la rainure. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons PEHD de 100 comprimés.

TARO-CANDESARTAN en comprimés dosés à 16 mg : comprimés roses, marbrés, ronds et biconvexes, portant l'inscription « **CC16** » gravée en creux d'un côté et de l'autre les inscriptions « **r** » et « **bx** » gravées en creux de part et d'autre de la rainure. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons PEHD de 100 comprimés.

TARO-CANDESARTAN en comprimés dosés à 32 mg : comprimés roses et ovales, portant les inscriptions « **C** » et « **32** » gravées en creux de part et d'autre de la rainure d'un côté et de l'autre une rainure. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10) et en flacons PEHD de 100 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Troubles cardiovasculaires

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)
Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le candésartan cilexétil en comprimés, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2). Par conséquent, l'utilisation de TARO-CANDESARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir 2 Contre-indications).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris TARO-CANDESARTAN, avec d'autres agents inhibant le SRA, tels que les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie.

On doit éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Si un traitement par double blocage est jugé nécessaire, il doit être instauré sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

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

chirurgicale sous anesthésie. Chez ces patients, en raison de la possibilité d'une chute de la tension artérielle (TA), il faut entreprendre le traitement sous surveillance médicale étroite. Des considérations de même ordre s'appliquent aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou d'une maladie vasculaire cérébrale, car une baisse excessive de la tension artérielle chez ces patients peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir 8 Effets indésirables).

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

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

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

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

Troubles endocriniens et métaboliques

Hyperkaliémie

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

Troubles rénaux

Insuffisance rénale : À la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), on a noté des changements dans la fonction rénale de personnes sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients atteints de sténose bilatérale des artères rénales, de sténose unilatérale de l'artère rénale d'un

rein unique ou d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave, le traitement avec des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients sensibles,l'emploi concomitant de diurétiques pourrait augmenter le risque de tellesmanifestations.

L'utilisation d'ARA, y compris de TARO-CANDESARTAN, ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2) (voir 2 Contre-indications et 9.4 Interactions médicament-médicament).

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

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

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

TARO-CANDESARTAN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir 2 Contre-indications). L'administration à des femmes enceintes de médicaments qui agissent directement sur le SRAA peut entraîner la morbidité et la mortalité chez le fœtus et le nouveau-né. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec TARO-CANDESARTAN.

Les données épidémiologiques concernant le risque d'effet tératogène suivant l'exposition à des IECA durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Compte tenu des données probantes actuelles portant sur le risque associé aux ARA, un risque comparable pourrait exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui planifient une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertensif dont le profil d'innocuité a été établi pour l'emploi durant la grossesse. Dès que l'on constate une grossesse, il faut interrompre immédiatement le traitement par un ARA et, au besoin, entreprendre un autre traitement.

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

chez l'humain.

Données animales : Des doses orales ≥ 10 mg de candésartan cilexétil/kg/jour administrées à des rates gravides pendant la dernière phase de gestation et la période de lactation ont été associées à un taux de survie réduit et à une incidence accrue d'hydronéphrose chez les petits. Le candésartan cilexétil administré à des lapines gravides à une dose orale de 3 mg/kg/jour a entraîné une toxicité maternelle (réduction du poids corporel et mortalité), mais chez les femelles qui ont survécu, on n'a noté aucun effet indésirable sur la survie et le poids des fœtus ni sur le développement externe, viscéral ou squelettique. Aucune toxicité maternelle ni aucun effet indésirable sur le développement fœtal n'ont été observés lorsque des doses ≤ 1000 mg de candésartan cilexétil/kg/jour ont été administrées par voie orale à des souris gravides.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le candésartan est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais des niveaux significatifs de candésartan ont été retrouvés dans le lait de la rate. Comme un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, il faudra choisir entre mettre fin au traitement ou mettre fin à l'allaitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère (voir 2 Contre-indications).

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) :
Exposition *in utero* : Il faut surveiller étroitement l'apparition d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez les nourrissons ayant des antécédents d'exposition *in utero* à un ARA. En cas d'oligurie, il faut porter attention au soutien de la tension artérielle et de la perfusion rénale. Une transfusion d'échange ou une dialyse peut être nécessaire pour contrer l'hypotension et/ou compenser une fonction rénale déficiente, quoique l'expérience limitée avec ces méthodes n'a pas été associée à des avantages cliniques significatifs. Le candésartan cilexétil n'est pas éliminé du plasma par la dialyse.

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

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

Patients présentant une déplétion volémique : Pour les enfants qui pourraient présenter une déplétion du volume intravasculaire (p. ex. patients traités par des diurétiques, en particulier

ceux dont la fonction rénale est altérée), le traitement avec TARO-CANDESARTAN ne devrait être entrepris que sous surveillance médicale étroite et une dose de départ plus faible devrait être envisagée (voir 4 Posologie et administration, Enfants et adolescents).

Insuffisance rénale : Le candésartan cilexétil en comprimés n'a pas été évalué chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints d'insuffisance rénale (voir 4 Posologie et administration, Enfants et adolescents).

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

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 Effets Indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Hypertension

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

Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans) :
Le profil d'effets indésirables associé au candésartan cilexétil dans le traitement de l'hypertension chez les enfants a semblé comparable à celui observé chez les adultes. Toutefois, la fréquence de toutes les manifestations indésirables semblait plus élevée.

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

Insuffisance cardiaque
Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés les patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque et traités par le candésartan cilexétil dans les essais cliniques contrôlés ont été l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale.

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'études cliniques peuvent être utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et estimer leurs fréquences au cours d'une utilisation réelle.

Hypertension

Adultes

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

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

Dans les essais à double insu, contrôlés par placebo, la fréquence globale des manifestations indésirables n'a pas semblé reliée à la dose, à l'âge ou au sexe. Lors de ces essais, les manifestations indésirables suivantes rapportées avec le candésartan cilexétil se sont produites chez1 % des patients, peu importe le lien avec le médicament :

Tableau 2 - Manifestations indésirables survenues chez 1 % des patients, sans égard au lien de causalité

	Candésartan cilexétil en comprimés n = 1388	Placebo n = 573
	(%)	(%)
Organisme entier		
Dorsalgie	3,2	0,9
Fatigue	1,5	1,6
Douleurs abdominales	1,5	1,3
Œdème périphérique	1,0	0,7
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	1,9	1,3
Diarrhée	1,5	1,9
Vomissements	1,0	1,2
Troubles psychiatriques et du système nerveux		
Céphalées	10,4	10,3
Étourdissements	2,5	2,3
Troubles respiratoires		

Infection des voies respiratoires supérieures	5,1	3,8
Toux	1,6	1,1
Symptômes de type grippal	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 ≤ 32 mg ont été administrées n'ont pas donné lieu à une hausse significative des manifestations indésirables citées ci-dessus.

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

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

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

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

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

Insuffisance cardiaque
Le profil d'effets indésirables du candésartan cilexétil en comprimés chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque correspond à la pharmacologie du médicament et à l'état de santé des patients. Dans les études CHARM-Alternative et CHARM-Added comparant le candésartan cilexétil en comprimés administré à des doses quotidiennes totales ≤ 32 mg une fois par jour à un placebo, 23,2 % des patients sous candésartan cilexétil et 18,4 % des patients sous placebo ont mis fin à leur traitement en raison de manifestations indésirables.

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

Tableau 3 - Manifestations indésirables signalées dans les étudesCHARM-Alternative et CHARM-Added et survenues à une fréquence de 1 %, sans égard au lien de causalité avec le médicament

	Candésartan Cilexétil en comprimés n = 2289 (%)	Placebo n = 2287 (%)
Organisme entier		
Fatigue	1,4	0,9
Troubles cardiovasculaires		
Hypotension	20,9	11,0
Syncope	3,3	3,2
Coronaropathie	4,2	3,5
Arrêt cardiaque	1,3	1,1
Troubles hématologiques		
Anémie	2,8	2,3
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	2,4	1,1
Gastro-entérite	1,1	0,7
Troubles hépatiques et des voies biliaires		
Cholélithiase	1,1	0,9
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hyperkaliémie	7,6	2,6
Déshydratation	2,5	1,3
Élévation du taux d'azote non protéique	1,3	0,3
Urémie	1,1	0,5
Goutte	1,0	0,9
Troubles musculo-squelettiques		
Arthrose	1,2	1,0
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3,4	2,1
Céphalées	1,0	0,7
Troubles urinaires		
Anomalies de la fonction rénale	14,3	7,2
Insuffisance rénale aiguë	3,0	1,8

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques

Hypertension

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

Organisme entier : allergie, asthénie, douleurs, syncope.
Troubles cardiovasculaires : angine de poitrine, collapsus circulatoire, bouffées vasomotrices,

hypotension, infarctus du myocarde, ischémie périphérique, thrombophlébite.
Troubles du système nerveux central et périphérique : hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, vertige.
Troubles gastro-intestinaux : constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, mal de dents.
Troubles auditifs : acouphène.
Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie.
Troubles musculo-squelettiques : arthrite, arthropathie, douleurs squelettiques, myalgie, myopathie, 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, éruptions cutanées, prurit, problèmes cutanés, transpiration, (rarement) urticaire.
Troubles urinaires : anomalies urinaires, cystite.
Troubles de la vision : conjonctivite.

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

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

Insuffisance cardiaque

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

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

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

Troubles des leucocytes et des mécanismes de résistance : granulopénie, leucopénie.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Examens de laboratoire

Hypertension

Dans des essais cliniques contrôlés, des changements importants sur le plan clinique dans les

paramètres normaux de laboratoire ont été rarement associés à l'administration de candésartan cilexétil en comprimés.

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

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

Créatinine, azote uréique du sang et sodium : De faibles hausses peu fréquentes de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique ont été observées, ainsi que des réductions du sodium.

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

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

Insuffisance cardiaque

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

8.5 Effets indésirables observées après la commercialisation

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

Troubles associés aux systèmes sanguin et lymphatique : thrombocytopénie.
Troubles cardiovasculaires : bradycardie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, palpitations.
Troubles digestifs : anomalie de la fonction hépatique et hépatite (très rare).
Troubles gastro-intestinaux : pancréatite.
Troubles généraux et anomalies au point d'administration : douleurs thoraciques, malaise, mort subite.
Troubles hématologiques : agranulocytose, leucopénie et neutropénie (très rare).
Troubles immunologiques : œdème de Quincke (comprenant une enflure du visage, des lèvres

et/ou de la langue) (rare), hypersensibilité.
Infections et infestations : pneumonie.
Examens : chute, hausse de la créatininémie.
Troubles métaboliques et nutritionnels : hyperkaliémie et hyponatrémie.
Troubles musculo-squelettiques : douleur musculaire, faiblesse musculaire, myosite et rhabdomyolyse.
Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, perte de conscience, présyncope.
Troubles psychiatriques : état confusionnel.
Troubles respiratoires : œdème pulmonaire, toux.
Troubles de la peau et des annexes cutanées : éruption cutanée, prurit, urticaire.
Troubles du système génito-urinaire : atteinte rénale, y compris insuffisance rénale, chez des personnes âgées sensibles (voir Troubles rénaux).

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
• TARO-CANDESARTAN est contre-indiqué en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m^2). Voir 2 Contre-indications et 9.4 Interactions médicament-médicament.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 participe à la biotransformation du candésartan en son métabolite inactif. Selon les données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4 du cytochrome P450.

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 4 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec le candésartan cilexétil en comprimés

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le potassium sérique	T	Le candésartan cilexétil en comprimés réduit la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments de potassium, ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole) ne doivent être administrés que dans les cas confirmés d'hypokaliémie; il faut alors surveiller fréquemment le taux sérique de potassium. Il faut faire preuve de circonspection dans l'emploi de substituts de sel contenant du potassium.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir lorsqu'on administre en concomitance des ARA et des AINS, c.-à-d. inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicyliqu 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.	Il faut procéder avec prudence lors de l'administration concomitante d'ARA et d'AINS, surtout chez les patients plus âgés et chez ceux ayant une carence volumique. On doit hydrater les patients de manière adéquate et envisager la surveillance de la fonction rénale après l'instauration du traitement et périodiquement par la suite. Si un traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, le potassium sérique et la tension artérielle. Un ajustement posologique peut être nécessaire. Les patients présentant une insuffisance cardiaque peuvent courir un risque particulier.
Autres	EC	Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été rapportée avec le glyburide, la nifédipine ou les contraceptifs oraux lorsque ces agents étaient administrés en	Aucun ajustement posologique.

		concomitance avec le candésartan cilexétil à des volontaires sains.	
Digoxine	EC	Un traitement d'association comprenant du candésartan cilexétil et de la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la C_{max} pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétil administré seul.	Aucun ajustement posologique.
Diurétiques	EC	Les patients prenant des diurétiques, et particulièrement ceux dont le traitement a été entrepris récemment, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle au début du traitement avec le candésartan cilexétil en comprimés.	On peut réduire la possibilité d'une hypotension symptomatique produite par TARO-CANDESARTAN en interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement avec TARO-CANDESARTAN et/ou en réduisant la dose initiale de TARO-CANDESARTAN (voir 7 Mises en garde et précautions, Hypotension). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été repérée avec les diurétiques thiazidiques chez des patients traités avec de l'hydrochlorothiazide à une dose ≤ 25 mg et le candésartan cilexétil en comprimés à une dose de 16 mg pendant 8 semaines.
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	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 2 Contre-indications). L'emploi combiné d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est

		rénale aiguë) lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	généralement pas recommandé [voir 7 Mises en garde et précautions, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)].
Énalapril	EC	Bien qu'aucune interaction pertinente sur le plan clinique entre le candésartan et l'énalapril n'ait été signalée, l'exposition à ces deux médicaments s'est révélée plus importante chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Ces observations sont en accord avec la pharmacocinétique connue de ces deux composés.	La posologie peut devoir être ajustée en fonction de la réponse du patient.
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec tout médicament qui favorise l'élimination de sodium, la clairance du lithium peut être réduite.	Il faut surveiller attentivement le taux sérique de lithium si des sels de lithium doivent être administrés.
Warfarine	EC	L'administration d'une dose uniquotidienne de 16 mg de candésartan cilexétil, à l'état d'équilibre, n'a produit aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick chez des sujets stabilisés avec de la warfarine.	Aucun ajustement posologique.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

TARO-CANDESARTAN peut être pris avec ou sans nourriture (voir 4 Posologie et administration).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le candésartan cilexétil s'oppose à l'angiotensine II en bloquant le récepteur de type 1 (AT1) de l'angiotensine II. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du SRAA; ses effets incluent la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption du sodium par le rein.

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Le candésartan inhibe les effets vasopresseurs de l'angiotensine II en perfusion de façon liée à la dose. Après l'administration uniquotidienne pendant une semaine de 8 mg de candésartan cilexétil, 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 cilexétil à des sujets adultes sains, à des patients hypertendus et à des patients présentant une insuffisance cardiaque. On a observé une diminution des concentrations plasmatiques de l'aldostérone après l'administration de 32 mg de candésartan cilexétil à des patients hypertendus.

Pharmacologie animale : Dans des bandes aortiques de lapins isolées de forme hélicoïdale, le candésartan à une concentration de 3×10^{-11} à 10^{-9} M a réduit la réponse contractile maximale produite par l'angiotensine II. Le candésartan à une concentration de 1 nM a complètement inhibé la réponse à l'angiotensine II à une concentration de 10^{-10} à 10^{-7} M, une concentration d'angiotensine II qui a produit une pleine courbe de réponse en fonction de la concentration en l'absence de candésartan. Le taux de dissociation de la liaison du candésartan marqué au ^{3}H des membranes de cortex surrénalien de bovin, *in vitro*, était 5 fois plus lent ($t_{½}$ = 66 min) que la dissociation de la liaison de l'angiotensine II marquée au ^{125}I ($t_{½}$ = 12 min).

10.3 Pharmacocinétique

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

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

Métabolisme : Le candésartan cilexétil est rapidement et entièrement bioactivé en candésartan par hydrolyse d'un groupement ester pendant son absorption dans le tube digestif. Il subit un léger métabolisme dans le foie (O-dééthylation) qui le transforme en métabolite inactif. Des études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 participe à la biotransformation du candésartan en son métabolite inactif. Selon les données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4 du cytochrome P450.

Élimination : La clairance plasmatique totale du candésartan est de 0,37 mL/min/kg, et la clairance rénale est de 0,19 mL/min/kg. Le candésartan est principalement excrété intact dans l'urine et les fèces (dans la bile). Lorsque le candésartan cilexétil est administré par voie orale, environ 26 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan. Après une dose orale de candésartan cilexétil marqué au ^{14}C, environ 33 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 67 % dans les fèces. Après une dose intraveineuse (i.v.) de candésartan marqué au ^{14}C, environ 59 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 36 % dans les fèces. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du candésartan. La demi-vie ($t_{½}$) d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan administré par voie orale à des doses allant ≤ 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 uniquotidiennes répétées.

Populations particulières et états pathologiques

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

une augmentation des concentrations plasmatiques de candésartan liée à la dose.
La pharmacocinétique du candésartan cilexétil n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) atteints d'insuffisance rénale.

- **Personnes âgées** : La concentration plasmatique de candésartan était plus élevée chez les personnes âgées (≥ 65 ans) (la C_{max} était plus élevée d'environ 50 %, et l'ASC, d'environ 80 %) par rapport à des sujets plus jeunes ayant reçu la même dose. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan étaient linéaires chez les personnes âgées, et il n'y a pas eu d'accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif chez ces sujets après des administrations uniquotidiennes répétées.
- **Sexe** : Aucune différence liée au sexe n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du candésartan.
- **Insuffisance hépatique**

  Insuffisance hépatique légère ou modérée : Qn 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 ou grave : Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC ont augmenté jusqu'à 5 fois dans un très petit groupe de patients, après la prise d'une dose unique de 16 mg de candésartan (voir 4 Posologie et administration, Insuffisance hépatique).
- **Insuffisance rénale**

  Insuffisance rénale légère ou modérée ($Cl_{créat}$ de 31 à 60 mL/min/1,73 m^2) : 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 $t_{½}$ n'a pas changé, en comparaison avec des patients dont la fonction rénale était normale ($Cl_{créat}$ > 60 mL/min/1,73 m^2). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée.

  Insuffisance rénale grave ($Cl_{créat}$ de 15 à 30 mL/min/1,73 m^2) : Les hausses de la C_{max} et de l'ASC ont été de 40 à 60 % et de 110 %, respectivement. La $t_{½}$ terminale du candésartan était à peu près doublée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et ces changements ont entraîné une certaine accumulation dans le plasma.

  Patients sous hémodialyse : La pharmacocinétique du candésartan a été semblable à celle observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir 4 Posologie et administration, Insuffisance rénale).

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Dans des récipients bien fermés, à une température comprise entre 15 et 30 °C.

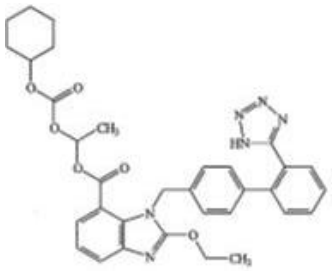
12 Instructions particulières de manipulation du produit

Sans objet.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Nom propre :	candésartan cilexétil
Nom chimique :	(±)-1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)éthyl-2-éthoxy-1-[[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{33}H_{34}N_6O_6$ 611 g/mol
Formule de structure :	
Propriétés physicochimiques :	Description : Le candésartan cilexétil est une poudre blanche ou blanchâtre, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène et légèrement soluble dans l'éthanol anhydre. Point de fusion : 163 °C avec décomposition.

Coefficient de partage du candésartan cilexétil

pH de la 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

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

14 Études cliniques

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

Hypertension

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

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

L'effet antihypertensif s'est révélé semblable chez les hommes et les femmes et chez les patients < 65 ans et ≥ 65 ans. Le candésartan cilexétil a réduit la tension artérielle de façon efficace peu importe la race, même si l'effet était légèrement inférieur chez les Noirs (une population affichant généralement de faibles taux de rénine) que chez les Blancs.

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

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

Enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans)
L'effet antihypertensif du candésartan cilexétil a été évalué chez des enfants hypertendus âgés de 6 à < 17 ans dans une étude multicentrique de détermination de la dose, randomisée, à double insu et d'une durée de 4 semaines. Au total, 240 patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou une dose faible (2/4 mg), intermédiaire (8/16 mg) ou élevée (16/32 mg) de candésartan cilexétil selon un rapport de 1:2:2:2. Chez les enfants qui pesaient < 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants qui pesaient ≥ 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Parmi les sujets recrutés, 47 % étaient de race noire et 29 %, de sexe féminin; l'âge moyen ± écart type était de 12,9 ± 2,6 ans. De plus, la plupart des patients se situaient dans le

95e percentile ou plus pour l'indice de masse corporelle (IMC) (68,8 %) et souffraient d'hypertension artérielle primaire (90,2 %).

Une fois soustraite la valeur pour le placebo, l'effet des différentes doses sur la tension artérielle systolique et diastolique en position assise pendant le creux allait de 4,9/3,0 à 7,5/6,2 mm Hg.

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

Comparaison

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

Insuffisance cardiaque

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

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

Le principal critère d'évaluation combiné, soit la mortalité cardiovasculaire (CV) ou la première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan cilexétil en comprimés comparativement au placebo dans CHARM-Alternative (rapport des risques instantanés (RRI) : 0,77; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,67-0,89; p < 0,001) et CHARM-

Added (RRI : 0,85; IC à 95 % : 0,75- 0,96; p = 0,011). Ces données correspondaient à une réduction du risque relatif de 23 % et de 15 %, respectivement.

Tableau 6 - CHARM-Alternative : Principal critère d'évaluation et sescomposantes

Critère d'évaluation (délai avant le premier événement)	Candésartan cilexétil en comprimés (n = 1013)	Placebo (n = 1015)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p (test de Mantel-Haenzel)	Réduction du risque relatif	Réduction du risque absolu
Mortalité cardiovasculaire (CV) ou hospitalisation pour ICC	334	406	0,77 (0,67-0,89)	< 0,001	23 %	7,0 %
Mortalité CV	219	252	0,85 (0,71-1,02)	0,072	15 %	3,2 %
Hospitalisation pour ICC	207	286	0,68 (0,57-0,81)	< 0,001	32 %	7,7 %

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

Tableau 7 - CHARM-Added : Principal critère d'évaluation et sescomposantes

Critère d'évaluation (délai avant le premier événement)	Candésartan cilexétil en comprimés (n = 1276)	Placebo (n = 1272)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur p (test Mantel-Haenzel)	Réduction du risque relatif	Réduction du risque absolu
Mortalité CV ou hospitalisation pour ICC	483	538	0,85 (0,75-0,96)	0,011	15 %	4,4 %
Mortalité CV	302	347	0,84 (0,72-0,98)	0,029	16 %	3,6 %
Hospitalisation pour ICC	309	356	0,83 (0,71-0,96)	0,013	17 %	3,8 %

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

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

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

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à double insu, à répartition aléatoire, à deux séquences, avec deux traitements, portant sur une dose unique (16 mg sous forme d'une dose unique de 16 mg) administrée par voie orale a été menée sur TARO-CANDESARTAN en comprimés (Sun Pharma Canada Inc.) et [Pr]Atacand® en comprimés (AstraZeneca Canada Inc.) auprès de 48 participants adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Le tableau suivant présente un résumé des données comparatives de biodisponibilité provenant des 43 participants inclus dans l'analyse pharmacocinétique.

Tableau 8 - Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité

Candésartan (1 x 16 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (µg·h/mL)	2107,84 2166,22 (23,0)	2215,30 2299,28 (26,5)	95,1	89,7 – 100,8
ASC_I (µg·h/mL)	2169,02 2228,05 (22,8)	2257,60 2344,39 (26,7)	96,0	90,5 – 102,0
C_{max} (µg/mL)	166,60 175,38 (33,3)	198,26 206,46 (28,2)	84,3	78,3 – 90,8
T_{max} (h)[3]	4,33 (2,33 – 10,00)	4,33 (2,00 – 10,00)		
$T_{½}$ (h)[4]	8,62 (23,5)	8,24 (15,6)		

[1] TARO-CANDESARTAN (candésartan cilexétil) en comprimés dosés à 16 mg (Sun Pharma Canada Inc.).
[2] [PR]ATACAND® (candésartan cilexétil) en comprimés dosés à 16 mg (AstraZeneca Canada Inc.).
[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

La bioéquivalence d'un comprimé de 32 mg de candésartan cilexétil et de deux comprimés de 16 mg de candésartan cilexétil a été établie dans une étude croisée et à deux périodes, randomisée, à simple insu et à dose unique menée auprès de 50 volontaires sains (33 hommes/17 femmes). Pendant chaque période de traitement, les sujets ont pris une dose unique de candésartan cilexétil par voie orale consistant en 1 comprimé de 32 mg ou 2 comprimés de 16 mg. Les deux périodes de traitement ont été séparées par une période sans médicament de 6 à 14 jours. Les intervalles de confiance à 90 % pour le ratio (un comprimé à 32 mg de candésartan cilexétil par rapport à deux comprimés à 16 mg de candésartan cilexétil) en ce qui a trait aux valeurs de l'$ASC_{0-\infty}$ et de la C_{max} se situent entièrement dans la plage définie comme critère de bioéquivalence de 80 % à 125 %.

Tableau 9 - Comparaison des propriétés pharmacocinétiques du candésartan cilexétil – 1 comprimé de 32 mg par rapport à 2 comprimés de 16 mg

Candésartan cilexétil (dose de 32 mg soit 1 x 32 mg ou 2 x 16 mg) À partir de données mesurées, sans correction de la puissance Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test* (1 x 32 mg)**	**Référence[†] (2 x 16 mg) AstraZeneca, Sweden**	**Rapport des moyennes géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %[#]**
$ASC_{(0-t)}$ (nmol.h/L)	6038,5 6396,2 (23,5)	6056,7 6458,3 (26,2)	99,7	95,9 – 103,7
$ASC_{(0-\infty)}$ (nmol.h/L)	7032,6 7255,3 (23,8)	7085,3 7384,2 (28,4)	99,3	95,6 – 103,0
C_{max} (nmol/L)	559,6 625,0 (32,0)	548,1 616,8 (32,7)	102,1	95,5 – 109,1
T_{max}[§] (h)	4,64 (28,7 %)	4,64 (30,9 %)		
$T_{½}$[§] (h)	9,47 (35,3 %)	9,70 (41,7 %)		

***** Comprimés de candésartan cilexétil dosés à 32 mg.

† Les comprimés de candésartan cilexétil dosés à 16 mg étaient identiques aux comprimés actuellement sur le marché canadien (c.-à-d. comprimés de candésartan cilexétil dosés à 16 mg, DIN 02239092) par AstraZeneca Canada Inc.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

Fondée sur les moyennes par les moindres carrés

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Toxicité aiguë :

Tableau 10 - Toxicité aiguë

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

Toxicité chronique : Le potentiel de toxicité du candésartan cilexétil a été étudié dans une série d'essais sur la toxicité après l'administration orale de doses répétées pendant une période ≤ 26 semaines chez le rat et ≤ 1 an chez le chien. On a conclu que les niveaux posologiques « sans effet toxique » étaient de 10 mg/kg/jour chez le rat et de 20 mg/kg/jour chez le chien.

Tableau 11 - 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 2000 6000	↓ de la consommation alimentaire chez F sous 2000 mg et chez M+F sous 6000 mg. ↑ N_2 uréique chez M sous ≥ 600 mg, et chez F sous 6000 mg. ↓ de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine sous ≥ 2000 mg. Hématopoïèse extra-médullaire de la rate chez tous les mâles, hypocellularité de la moelle osseuse chez 2 F et ulcère/érosion gastrique chez 2 F recevant 6000 mg. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires du rein et atrophie de la zone glomérulée de la surrénale dans tous les groupes traités – réponses pharmacologiques prévues. « Pas d'effet toxique » : 2000 mg/kg/jour

Rat/F344	10 M+10 F	13 semaines Alimentaire	0 300 1000 3000	Aucune mort. Inhibition du gain de poids corporel chez M sous ≥ 1000 mg. Légère ↓ numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine chez F recevant 300 mg et M+F sous ≥ 1000 mg. ↑ du phosphore inorganique dans tous les groupes de M, ↓ des triglycérides (M sous ≥ 1000 mg) et ↑ du cholestérol (M sous 3000 mg).
Rat/F344/ Jcl	10 M+10 F	26 semaines Orale	0 1 10 100 1000	Aucune mort liée au traitement, aucune anomalie ni signes cliniques à l'ophtalmoscopie et à l'analyse d'urine. ↓ du gain de poids corporel et de la prise d'aliments (M sous 1000 mg, semaine 25). ↑ de la prise d'eau et du débit urinaire (M sous 100/1000 mg). ↓ des paramètres érythrocytaires (M sous 10-1000 mg; F sous 100/1000 mg). ↓ de la masse cardiaque chez tous sauf M sous 1 mg. ↑ du rapport poids rénal/poids corporel chez M sous ≥ 10 mg, et chez F sous ≥ 100 mg. Chez M sous 1000 mg, ↑du poids des surrénales, ↓ du poids du thymus. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires et prolifération de l'intima des artères périlobulaires des reins chez M+F sous 10-1000 mg. Légère ↑ des érosions gastriques chez M+F sous 1000 mg. « Pas d'effet toxique » : 10 mg/kg/jour.
Rat/F344/ Jcl	10 M+10 F	Étude de 2 semaines sur le candésartan cilexétil et les substances connexes, par voie orale	300 (283,2 mg [candésartan cilexétil] + 16,8 mg [substances connexes])	Aucun effet des substances connexes sur les variations causées par le candésartan cilexétil seul. Aucun effet toxique causé par les substances connexes.
Chien/ beagle	3 M+3 F	29-31 jours Gavage oral	0 20 100 300	Aucune mort pendant la prise du médicament. ↓ des paramètres érythrocytaires chez 1 F sous 100 mg et 1 F sous 300 mg. Foyer rouge foncé dans la muqueuse gastrique chez 1 F sous 300 mg. Régénérescence de l'épithélium tubulaire et dilatation des tubules rénaux chez 1 F sous 100 mg et 2 F sous 300 mg. Infiltration des cellules mononucléaires

				dans le rein chez 2 F sous 100 mg et 2 F sous 300 mg. Érosion de la muqueuse gastrique chez 1 F sous 300 mg. Aucune anomalie testiculaire. « Pas d'effet toxique » : 20 mg/kg/jour
Chien/ beagle	4 M+4 F	26 semaines Orale	0 4 20 100	Inhibition du gain de poids corporel et ↓ des paramètres érythrocytaires chez F sous 100 mg. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires à toutes les doses. Taux plasmatiques de candésartan cilexétil liés à la dose.
Chien/ beagle	4 M+4 F	52 semaines Orale	0 4 20 100 300	Pas de signes cliniques ni d'effets sur le poids corporel, la consommation alimentaire, les paramètres physiologiques, le débit urinaire, la consommation d'eau, les paramètres hématologiques, la coagulation ou la masse des viscères. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires à toutes les doses. ↑ de la régénérescence des tubules rénaux sous 100/300 mg. Taux plasmatiques de candésartan cilexétil et de métabolite M II liés à la dose. « Pas d'effet toxique » : 20 mg/kg/jour chez le chien.

Pouvoir cancérogène

Le pouvoir cancérogène du candésartan cilexétil a été étudié chez le rat après l'administration à même l'alimentation pendant 24 mois à des doses de 100, de 300 et de 1000 mg/kg/jour (50 mâles et 50 femelles par groupe). Aucune modification du profil tumoral n'a été observée. Une étude de deux ans où le candésartan cilexétil était administré par gavage oral chez la souris a été menée avec des doses quotidiennes de 3, de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour. Aucune modification n'a été notée dans le profil tumoral.

Études sur la reproduction et le développement

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

rapport des sexes, au placenta et à l'examen externe, viscéral et squelettique.

Effets sur le développement des reins : Les études chez les animaux avec le candésartan cilexétil ont révélé des lésions fœtales tardives et néonatales dans le rein. On croit que ce mécanisme est déclenché par médiation pharmacologique en raison des effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le SRAA joue un rôle crucial dans le développement des reins. Il a été démontré que l'inhibition du SRAA menait à un développement anormal des reins chez de très jeunes souris. L'administration de médicaments qui agissent directement sur le SRAA, tels que le candésartan cilexétil en comprimés, peut altérer le développement normal des reins. Par conséquent, TARO-CANDESARTAN est contre-indiqué chez les enfants âgés de < 1 an (voir 2 Contre-indications).

Pouvoir mutagène

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

17. Monographie de référence

[Pr]ATACAND® (comprimés, 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg), numéro de contrôle de la présentation 283034, Monographie de produit, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. (2024-07-11)

Renseignements destinés aux patient e s

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

TARO-CANDESARTAN
Comprimés de candésartan cilexétil

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

Mises en garde et précautions importantes
TARO-CANDESARTAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Prendre TARO-CANDESARTAN pendant la grossesse peut nuire à votre bébé, et même causer sa mort. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez TARO-CANDESARTAN, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

Pourquoi utilise-t-on TARO-CANDESARTAN?
TARO-CANDESARTAN est utilisé pour traiter :

- l'hypertension légère à modérée chez les enfants (âgés de 6 à 17 ans) et chez les adultes. Il peut être utilisé seul ou en association avec des diurétiques (pilules qui éliminent l'eau).
- l'insuffisance cardiaque chez les adultes. Il peut être utilisé seul ou avec des médicaments appelés enzymes de conversion de l'angiotensine (ECA).

Comment TARO-CANDESARTAN agit-il?
TARO-CANDESARTAN est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Cela permet à votre cœur de pomper plus facilement le sang dans votre corps. On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par « **SARTAN** ».

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

Quels sont les ingrédients de TARO-CANDESARTAN?
Ingrédient médicinal : Candésartan cilexétil.
Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, carmellose calcique, hydroxypropylcellulose-L, lactose monohydraté, macrogol 6000, oxyde de fer rouge (sauf les comprimés à 4 mg) et stéarate de magnésium

TARO-CANDESARTAN se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :
Comprimés : 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg.

N'utilisez pas TARO-CANDESARTAN dans les cas suivants :

- Si vous ou votre enfant êtes allergique au candésartan cilexétil ou à tout autre

ingrédient non médicinal de TARO-CANDESARTAN.

- Si vous ou votre enfant avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout ARA. Cette réaction se manifeste par l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre professionnel de la santé que cela vous est arrivé ou est arrivé à votre enfant.
- Si vous ou votre enfant prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et que vous ou votre enfant êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre TARO-CANDESARTAN pendant la grossesse peut nuire à votre bébé, et même entraîner son décès.
- Si vous allaitez. Il est possible que TARO-CANDESARTAN passe dans le lait maternel.
- Si l'enfant est âgé de moins d'un an.
- Si vous ou votre enfant avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose
  - déficit en lactase de Lapp
  - syndrome de malabsorption du glucose-galactose étant donné que le lactose est un ingrédient non médicinal de TARO-CANDESARTAN.

Consultez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant avant d'utiliser TARO-CANDESARTAN, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant de votre état actuel ou de l'état de votre enfant et de vos problèmes de santé, ou ceux de votre enfant, notamment si vous ou votre enfant :

- avez eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).
- présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- souffrez d'insuffisance cardiaque.
- êtes atteint de diabète,
- avez un trouble du foie ou des reins.
- êtes sous dialyse.
- êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium, un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de « pilule qui élimine l'eau ») ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole).
- suivez un régime hyposodé.
- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). On reconnaît les IECA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par « PRIL ».
- prenez un IECA en même temps qu'un médicament qui appartient à une classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (p. ex. spironolactone, éplérenone). Ces médicaments sont utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Autres mises en garde à connaître :

Utilisation d'anesthésie : Si vous ou votre enfant prenez actuellement TARO-CANDESARTAN et que votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant doit effectuer une opération, mentionnez-lui tous les médicaments que vous ou votre enfant prenez avant de recevoir

l'anesthésique.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Si vous ou votre enfant effectuez des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous ou votre enfant réagissez à TARO-CANDESARTAN. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent se produire, particulièrement après la première dose ou après l'augmentation de la dose.

Surveillance : Pendant votre traitement ou celui de votre enfant par TARO-CANDESARTAN, votre professionnel de la santé pourrait surveiller ce qui suit :

- Le fonctionnement de vos reins ou des reins de votre enfant.
- Votre tension artérielle ou celle de votre enfant.
- La quantité d'électrolytes dans votre sang (comme le potassium) ou dans le sang de votre enfant.

Tests sanguins : TARO-CANDESARTAN peut entraîner des résultats anormaux. Votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant décidera du moment où effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves
N'utilisez pas TARO-CANDESARTAN si vous ou votre enfant prenez : • Médicaments contenant de l'aliskirène si vous ou votre enfant êtes atteint(e) de diabète ou d'une maladie des reins.

Les produits suivants pourraient interagir avec TARO-CANDESARTAN :

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

Comment utiliser TARO-CANDESARTAN?

- Prenez TARO-CANDESARTAN exactement comme votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant l'a prescrit. Vérifiez avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant si vous n'êtes pas certain.

- Il est recommandé de prendre la dose prescrite environ à la même heure chaque jour. Prenez ou donnez TARO-CANDESARTAN une fois par jour.
- Si vous ou votre enfant prenez des diurétiques (« pilules qui éliminent l'eau »), votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant peut demander que vous ou votre enfant cessiez temporairement de prendre ces diurétiques 2 ou 3 jours avant le début du traitement avec TARO-CANDESARTAN. Il peut aussi réduire la dose durant votre traitement ou celui de votre enfant. De plus votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant peut aussi prescrire d'autre médicaments selon votre état de santé ou celui de votre enfant. Suivez attentives ses directives.

Dose habituelle

Adultes et enfant (âgés de 6 à 17 ans) :

Votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant décidera de la dose de TARO-CANDESARTAN et de la durée du traitement pour vous ou votre enfant. Votre dose ou celle de votre enfant dépend de ce qui suit :

- Autres médicaments que vous ou votre enfant prenez
- La gravité votre état de santé ou de celui de votre enfant
- L'état de votre foie ou de vos reins, ou du foie ou des reins de votre enfant
- Votre réaction ou celle de votre enfant au traitement

Votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant surveillera votre état de santé ou celui de votre enfant tout au long du traitement et pourrait augmenter ou diminuer la dose prescrite.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TARO-CANDESARTAN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre une dose de TARO-CANDESARTAN et vous en rendez compte moins de 12 heures après, prenez la dose habituelle le plus tôt possible. Revenez ensuite à l'horaire régulier. Mais s'il s'est écoulé plus de 12 heures quand vous vous rendez compte que vous avez sauté une dose, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez jusqu'à l'heure prévue pour la dose suivante. Ne prenez ou ne donnez jamais une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARO-CANDESARTAN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez ressentir lorsque vous ou votre enfant prenez TARO-CANDESARTAN. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Étourdissements, chutes
- Somnolence, difficulté à s'endormir ou à demeurer endormi (insomnie)
- Éruption cutanée

- Diarrhée, vomissements, nausée, constipation
- Maux de tête
- Douleurs au dos ou aux jambes, crampes musculaires
- Toux
- Maux de gorge
- Bouche sèche
- Symptômes du rhume
- Infection pulmonaire (pneumonie)
- Évanouissements
- Confusion
- Fatigue, manque d'énergie
- Douleur ou enflement des mains, bras, jambes ou pieds

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers	✓		
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissement, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausée, vomissement, fatigue (peut survenir lorsque vous passez d'une position assise ou couchée à une position debout).	✓		
Hausse du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Hématurie (sang dans l'urine)		✓	
Troubles des reins : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	

Troubles du foie : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Essoufflement, difficulté à respirer (dyspnée, œdème pulmonaire)	✓		
RARE			
Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexpliquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine brunâtre/foncée		✓	
TRÈS RARE			
Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (« bleus », saignements, fatigue et faiblesse		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, apparence pâle, essoufflement, faiblesse		✓	
Douleurs thoraciques		✓	
Diminution du nombre de globules blancs : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe.		✓	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées et vomissements		✓	
Accident vasculaire cérébral : faiblesse ressentie au visage ou à un bras, élocution anormale et vision brouillée, perte de conscience		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent documentou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant ou empêchant votre enfant de vaquer à vos/ses occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant.

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé de l'une ou l'autre des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir 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 voulez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Si, en ouvrant l'emballage, vous remarquez quela pellicule de plastique ou la feuille d'aluminium est endommagée au point d'exposer un comprimé, demandez au pharmacien d'inspecter l'emballage.
- Ne transférez pas TARO-CANDESARTAN dans un autre contenant de médicaments. Conservez-le dans l'emballage d'origine à température ambiante normale (15 à 30 °C) et dans un endroit sec. Ne gardez pas TARO-CANDESARTAN dans la salle debain.
- Ne conservez pas et n'utilisez pas TARO-CANDESARTAN après la date limite indiquée sur l'emballage. Retournez tous les médicaments inutilisés dont vous n'avez plus besoin à votre pharmacien pour la mise au rebut.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur TARO-CANDESARTAN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient e s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données - Canada.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au fabricant Sun Pharma Canada Inc. au 1-866-840-1340.

Le présent feuillet a été rédigé par Sun Pharma Canada Inc.
Brampton (Ontario)
L6T 1C1

Dernière révision : 24 juillet 2026