

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrMINT-CANDESARTAN

comprimés de candésartan cilexétel

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

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Mint Pharmaceutical Inc.,
6575 Davand Drive
Mississauga, Ontario
L5T 2M3

Date de l'autorisation initiale:
5 juin 2018

Date de révision:
13 FÉV 2026

Numéro de contrôle de la présentation: 301483

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES

Aucun au moment de l'autorisation la plus récente

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de la préparation de la monographie de produit autorisée la plus récente ne sont pas répertoriées.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES	2
PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	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 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Cas Particuliers	11
7.1.1 Grossesse	11
7.1.2 Allaitement maternel	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques.....	14
8.3 Effets indésirables moins courants signalés dans les essais cliniques.....	17
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	18
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.1 Interactions médicamenteuses graves	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.4 Interactions médicament-médicament	20
9.5 Interactions Médicament-Aliment	23
9.6 Interactions Médicament-Plante Médicinale	23
9.7 Interactions Médicament-Epreuve De Laboratoire	23
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1 Mechanism of Action Mode d'action	24

10.2 Propriétés pharmacodynamiques	24
10.3 Propriétés pharmacocinétiques	25
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	26
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	27
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
14 ESSAIS CLINIQUES	29
14.1 Études d'efficacité et de sécurité	29
14.2 Études de biodisponibilité comparative:	32
15 MICROBIOLOGIE	35
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	35
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI	38
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	39

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le MINT-CANDESARTAN (comprimés de candésartan cilexetil) est indiqué pour:

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

1.1 Enfants

Enfants (6 à 17 ans):

- Hypertension

MINT-CANDESARTAN est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans (voir [7.1.3 Enfants](#), [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Insuffisance cardiaque

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

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

MINT-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, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Children aged < 1 year. Enfant âgés de moins de 1 ans :
- Grossesse (voir [7.1.1 Grossesse](#)).
- Allaitement (voir [7.1.2 Allaitement maternel](#)).

- 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 m²) (voir [Double blocage du système rénine-angiotensine \[SRA\] et Fonction rénale](#), 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 du glucose-galactose.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Avertissements Et Précautions Sérieuses

- L'administration des antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité foetales. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec MINT-CANDESARTAN (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le dosage de MINT-CANDESARTAN doit être individualisé.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension

Adultes

Le début du traitement nécessite la prise en compte des traitements antihypertensifs récents, le degré d'hypertension, la restriction sodée et d'autres facteurs cliniques pertinents. Le dosage d'autres agents antihypertenseurs utilisés avec le MINT-CANDÉSARTAN peut nécessiter un ajustement. La réponse de la PA est liée à la dose dans une fourchette de 4 à 32 mg.

La dose initiale recommandée de MINT-CANDÉSARTAN est de 16 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes totales de MINT-CANDÉSARTAN devraient varier entre 8 et 32 mg. Les doses supérieures à 32 mg ne semblent pas avoir un effet plus important sur la réduction de la PA, et l'expérience avec de telles doses est relativement minime. L'effet antihypertensive est presque complet après 2 semaines de traitement, et la réduction maximale de la tension artérielle est généralement obtenue après 4 semaines. Chez les patients dont le volume intravasculaire est peut-être réduit (p. ex. patients traités avec des diurétiques, surtout les insuffisants rénaux), il faut envisager l'administration d'une dose plus faible. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec MINT-CANDÉSARTAN 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 le MINT-CANDÉSARTAN avec prudence, vu que ces patients peuvent présenter une carence volumique et donc être plus susceptibles de présenter de l'hypotension après le début d'un traitement antihypertensif additionnel.

Si possible, il faut interrompre la prise de tous les diurétiques 2 ou 3 jours avant le début du traitement avec le MINT-CANDÉSARTAN, afin de réduire la possibilité d'hypotension (voir [Hypotension](#)). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement par diurétiques, il faut administrer le MINT-CANDÉSARTAN avec circonspection et surveiller étroitement la PA. 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 nécessaire.

Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase : L'expérience est limitée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une dose initiale plus faible de 4 mg doit être envisagée

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère: Aucun ajustement posologique nécessaire.

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

Ajustements posologiques chez les populations particulières

Enfants (6 à 17 ans)

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

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

La dose maximale est de 8 mg une fois par jour

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

Chez certains patients dont la PA n'est pas adéquatement contrôlée, la dose peut être augmentée à 16 mg une fois par jour.

La dose maximale est de 16 mg une fois par jour.

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

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

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

Pour les enfants présentant une diminution du volume intravasculaire possible (p. Ex. Patients traités par des diurétiques, en particulier ceux qui ont une insuffisance rénale), le traitement par MINT-CANDÉSARTAN doit être initié sous surveillance médicale étroite et une dose initiale inférieure à la dose initiale de départ doit être considérée (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Personnes âgées (> 65 ans):

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Comme une plus grande sensibilité de certains patients âgés ne peut pas être exclue, une prudence appropriée est recommandée (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Insuffisance cardiaque

Adultes

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

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

Enfants (6 à 17 ans):

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

Personnes âgées (> 65 ans):

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Comme une plus grande sensibilité de certains patients âgés ne peut pas être exclue, une prudence appropriée est recommandée (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

4.4 Administration

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

Il ne faut jamais prendre une double dose de MINT-CANDESARTAN pour compenser les doses oubliées.

5 SURDOSAGE

Les données sur le surdosage chez l'humain sont limitées. Les manifestations les plus probables du surdosage sont l'hypotension, les étourdissements et la tachycardie; une bradycardie peut apparaître par suite de la stimulation du réflexe parasympathique (vagal). On a noté dans les rapports de cas sur le surdosage (≤ 672 mg de candésartan cilexétel) 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 cilexétel n'est pas éliminé du plasma par hémodialyse.

Pour obtenir les renseignements les plus récents sur la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez avec votre centre antipoison régional ou composez le numéro sans frais de Santé Canada : 1 844 POISON-X (1 844 764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1- Formes Pharmaceutiques, Concentration Et Composition

Itinéraire de Administration	Formes Pharmaceutiques / Concentration/Composition	<u>Ingrédients Non médicinaux</u>
usage oral	comprimés: 4 mg, 8 mg, 16 mg ou 32 mg	Carboxyméthylcellulose de calcium, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol.

Description

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

Les comprimés MINT-CANDESARTAN 8 mg sont de couleur rose pâle, ronds, biconvexes et non enrobés, gravillés de «292» d'un côté et de ligne de rupture de l'autre côté, disponible en

bouteilles de 30, 100 et 1000 comprimés, et cartons unitaires de 100 comprimés (10 plaquettes x10 comprimés).

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Système cardiovasculaire

Double blocage du système Rénine-Angiotensine (SRA): Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le candésartan cilexétel, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de MINT-CANDESARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contreindiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris le MINT-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: Une hypotension symptomatique est apparue à l'occasion après l'administration de candésartan cilexétel. Une telle hypotension est plus susceptible d'apparaître chez les patients présentant une carence volumique à la suite d'un traitement avec des diurétiques, d'un régime hyposodé, d'une dialyse, de diarrhée, de vomissements, ou subissant une

intervention chirurgicale sous anesthésie. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite en raison du risque de chute de la pression artérielle (PA). Des considérations de même ordre s'appliquent aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou d'une maladie vasculaire cérébrale, car une baisse excessive de la tension artérielle chez ces patients peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. (voir [8 EFFECTS INDÉSIRABLES](#)).

Insuffisance Cardiaque: Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque donnée candesartan cilexétel ont généralement une certaine réduction de la PA. La prudence doit être observée lors de l'initiation du traitement.

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

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

Conduite et Utilisation de Machines

L'effet d'Candesartan Cilexetil sur la capacité de conduire et de faire fonctionner de la machinerie n'a pas été évalué. Toutefois, selon les propriétés pharmacodynamiques de Candesartan Cilexetil, il est peu probable que ce médicament ait un effet sur cette capacité. Lors de la conduite automobile ou de la manoeuvre de machinerie, il faut savoir que des étourdissements et de la fatigue peuvent survenir pendant le traitement. Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Troubles endocriniens et métaboliques

Hyperkaliémie

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

Troubles rénaux

Insuffisance Rénale: À la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des changements dans la fonction rénale ont été observés chez des personnes sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du SRAA,

comme les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave, le traitement avec des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients sensibles, l'emploi concomitant de diurétiques pourrait augmenter encore plus le risque de tels manifestations.

L'utilisation d'ARA, y compris le MINT-CANDÉSARTAN, ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contreindiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) and [9.4 Interactions Médicament-Médicament](#)).

Procéder à une évaluation adéquate de la fonction rénale pendant un traitement avec le MINT-CANDÉSARTAN.

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

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

7.1 Cas Particuliers

7.1.1 Grossesse

MINT-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 du fœtus et du nouveau-né. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec MINT-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, retard de l'ossification crânienne) et néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) chez l'humain.

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

7.1.2 Allaitement maternel

On ignore si le candésartan est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais des taux significatifs de candésartan ont été retrouvés dans le lait de la rate. 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

Enfants (6 à 17 ans):

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

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

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

Patients en appauvrissement en volume: Pour les enfants présentant une possible diminution du volume intravasculaire (p. Ex., Patients traités par des diurétiques, en particulier ceux

présentant une insuffisance rénale), le traitement au MINT-CANDÉSARTAN doit être envisagé sous surveillance médicale étroite et une dose initiale plus faible doit être envisagée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Pédiatrie](#)).

Insuffisance rénale: Candésartan cilexetil n'a pas été étudié chez les enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'insuffisance rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Pédiatrie](#)).

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

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Hypertension

Adultes

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

Enfants (6 à 17 ans):

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

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

Insuffisance Cardiaque

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

8.2 Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Hypertension

Adultes

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

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

Dans des études à double insu, contrôlées par placebo, on n'a pas observé de lien entre la fréquence générale des manifestations indésirables et l'âge ou le sexe. Dans ces essais, les EI suivants, rapportés avec le candesartan cilexetil, se sont produits chez $\geq 1\%$ des patients, indépendamment de la relation avec le médicament:

Tableau 2 Manifestations indésirables survenues chez $\geq 1\%$ des patients, quel que soit le lien avec le médicament

	Candesartan cilexetil n = 1388	Placebo n = 573
	(%)	(%)
Corps entier		
douleur au dos	3,2	0,9
fatigue	1,5	1,6
douleurs abdominales	1,5	1,3
oedème périphérique	1,0	0,7
Appareil digestif		
nausée	1,9	1,3
diarrhée	1,5	1,9
vomissement	1,0	1,2
Troubles psychiatriques et du système nerveux		

maux de tête	10,4	10,3
étourdissement	2,5	2,3
Appareil respiratoire		
infections respiratoires supérieures :	5,1	3,8
toux	1,6	1,1
symptômes pseudo-grippaux	1,5	0,8
pharyngite	1,1	0,4
bronchite	1,0	2,2
rhinite	1,0	0,4

Les essais cliniques dans lesquels des doses ≤ 32 mg ont été administrées n'ont pas entraîné une augmentation significative de l'un des AE énumérés ci-dessus.

Enfants (6 à 17 ans)

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

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

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

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

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

Insuffisance cardiaque

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

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

Tableau 3 Effets indésirables rapportés dans CHARM-Alternative et CHARM-Added et se produisant avec une fréquence de $\geq 1\%$ quelle que soit la relation médicamenteuse

	Candesartan cilexétel n=2289	Placebo n=2287
	(%)	(%)
Corps entier		
Fatigue	1,4	0,9
Troubles cardiovasculaires		
Hypotension	20,9	11,0
Syncope	3,3	3,2
Trouble coronarien	4,2	3,5
Arrêt cardiaque	1,3	1,1
Blood Disorders		
Anémie	2,8	2,3
Troubles du système gastro-intestinal		
Diarrhée	2,4	1,1
Gastro-entérite	1,1	0,7
Troubles du foie et des voies biliaires		
Cholelithiasis	1,1	0,9
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hyperkaliémie	7,6	2,6
Déshydratation	2,5	1,3
Augmentation de l'azote non protéique	1,3	0,3
Uremia	1,1	0,5
Goutte	1,0	0,9
Troubles musculo-squelettiques		
Arthrose	1,2	1,0

Affections du système nerveux

Étourdissement	3,4	2,1
Maux de tête	1,0	0,7

Troubles du système urinaire

Fonction rénale anormale	14,3	7,2
Insuffisance rénale aiguë	3,0	1,8

8.3 Effets indésirables moins courants signalés dans les essais cliniques**Hypertension**

Les EI suivants ont été rapportés à une incidence < 1% dans des essais cliniques contrôlés (chez > 1 patient, avec une fréquence plus élevée que le placebo):

Organisme entier: allergie, asthénie, douleurs, syncope.

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

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

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

Troubles auditifs: acouphène.

Troubles métaboliques et nutritionnels: diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie.

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

Troubles hématologiques: anémie, épistaxis.

Troubles psychiatriques: dépression, impuissance, névrose.

Troubles de la reproduction: symptômes de ménopause.

Mécanismes de résistance: otite

Troubles respiratoires: laryngite

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

Troubles urinaires: anomalies urinaires, cystite.

Troubles de la vision: conjonctivite.

Dans les études portant sur des doses journalières > 16 mg: albuminurie, arthralgie, douleur thoracique et sinusite, les effets indésirables ont été signalés à un taux > 1%, mais avec une incidence à peu près identique ou supérieure chez les patients recevant un placebo.

D'autres AE rapportés à une incidence de $\geq 0,5\%$ de > 3200 patients traités dans le monde comprennent l'anxiété, la dyspnée, la fièvre, la gastroentérite, l'hématurie, l'hyperglycémie,

l'hypertriglycéridémie, l'hyperuricémie, la créatinine phosphokinase accrue, la palpitation, la somnolence et la tachycardie.

Insuffisance Cardiaque

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

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

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

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

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

Découvertes des essais cliniques

Hypertension

Dans des essais cliniques contrôlés, des changements importants sur le plan clinique dans les paramètres normaux de laboratoire ont été rarement associés à l'administration de Candesartan Cilexetil.

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

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

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

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

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

Insuffisance Cardiaque

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Troubles sanguins et lymphatiques: thrombocytopénie

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

Appareil digestif: fonction hépatique anormale et hépatite (très rare)

Affections gastro-intestinales: pancréatite

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

Hématologie: agranulocytose, leucopénie et neutropénie (très rare)

Immunologiques : œdème de Quincke (impliquant un gonflement du visage, des lèvres et/ou de la langue) (rare), hypersensibilité

Infections et infestations: pneumonie

Enquêtes: augmentation de la créatininémie, chute

Troubles métaboliques et nutritionnels: hyperkaliémie et hyponatrémie

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

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

Troubles psychiatriques: état confusionnel

Troubles respiratoires: toux, oedème pulmonaire

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

Système urogénital: insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale chez les patients âgés susceptibles (voir [Rénale](#))

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions Médicamenteuses Graves

- Le comprimé de MINT-CANDÉSARTAN 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 m²). 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 d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec Candésartan Cilexetil

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaires d'ordre cliniques
Agents augmentant le potassium sérique	T	Candésartan Cilexetil réduit la production d'aldostérone	Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. Héparine, cotrimoxazole) ne doivent être administrés que dans les cas confirmés d'hypokaliémie; il faut alors surveiller fréquemment le taux sérique de potassium. Il faut faire preuve de circonspection dans l'emploi de substituts de sel contenant du potassium.
Diurétiques	EC	Les patients prenant des diurétiques, et particulièrement ceux dont le traitement a été entrepris	On peut réduire au minimum la possibilité d'une hypotension symptomatique produite

		récemment, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle au début du traitement par le MINT-CANDESARTAN.	par Candesartan Cilexetil en interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement avec Candesartan Cilexetil et/ou en réduisant la dose initiale de candésartan cilexétel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hypotension). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été repérée avec les diurétiques thiazidiques chez es patients traités avec ≤ 25 mg d'hydrochlorothiazide avec 16 mg de MINT-CANDESARTAN pendant 8 semaines.
Digoxine	EC	Le traitement d'association au candésartan cilexétel et à la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la C_{max} pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétel administré seul.	Aucun ajustement posologique.
Double blocage du système rénineangiotensine (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 combine 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	Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS).

		comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	L'emploi combiné d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandé [voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)].
Enalapril	EC	Bien qu'il n'y ait pas d'interaction cliniquement pertinente entre candesartan et énalapril, les patients atteints d'insuffisance rénale ont montré une plus forte exposition aux deux médicaments. Ceci est cohérent avec la pharmacocinétique connue de ces 2 composés.	La posologie peut devoir être ajustée en fonction de la réponse du patient.
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec tout médicament qui favorise l'élimination de sodium, la clairance du lithium peut être réduite.	Il faut surveiller attentivement la concentration sérique de lithium si des sels de lithium doivent être administrés
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir lorsqu'on administre en concomitance des ARA et des AINS, c.-à-d. inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs. Comme c'est le cas avec les IECA, l'emploi d'ARA et d'AINS en concomitance peut mener à un risque accru de détérioration de la fonction rénale, y compris la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë et à une hausse du taux sérique de potassium, surtout chez les	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 le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la

		patients présentant déjà une piètre fonction rénale.	fonction rénale, la concentration sérique de potassium et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose. Les patients présentant une insuffisance cardiaque pourraient être particulièrement à risque.
Warfarine	EC	L'administration d'une dose unique quotidienne de 16 mg de candésartan cilexétel, à l'état d'équilibre, n'a produit aucun effet pharmacodynamique sur le temps de prothrombine chez des sujets stabilisés avec de la warfarine.	Aucun ajustement posologique.
Autres		Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été rapportée avec le glyburide, la nifédipine ou les contraceptifs oraux lorsque ces agents étaient administrés en concomitance avec le candésartan cilexétel à des volontaires sains.	Aucun ajustement posologique.

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

9.5 Interactions Médicament-Aliment

Les comprimés de MINT-CANDESARTAN peuvent être pris avec ou sans nourriture ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.6 Interactions Médicament-Plante Médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions Médicament-Epreuve De Laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mechanism of Action Mode d'action

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

Le candésartan cilexétel, 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 beaucoup de tissus, comme le muscle lisse vasculaire et la glande surrénale. Son action est donc indépendante des voies de formation de l'angiotensine II. On trouve aussi des récepteurs AT₂ dans beaucoup de tissus, mais on ne leur connaît jusqu'à présent aucun rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. Le candésartan a une affinité beaucoup plus grande (> 10 000 fois) pour les récepteurs AT₁ que pour les récepteurs AT₂. Le lien solide 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'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 Propriétés pharmacodynamiques

Le candésartan inhibe les effets vasopresseurs de l'angiotensine II en perfusion de façon liée à la dose. Après l'administration unique quotidienne pendant une semaine de 8 mg de candésartan cilexétel, l'effet vasopresseur était inhibé d'environ 90 % au moment du pic (4 à 8 heures après la prise du médicament), et toujours d'environ 50 % après 24 heures.

Les concentrations plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II, et l'activité plasmatique de la rénine ont augmenté de façon liée à la dose après une administration unique et des administrations répétées de candésartan cilexétel à des sujets adultes sains et à des patients hypertendus. On a observé une baisse des concentrations plasmatiques de l'aldostérone après l'administration de 32 mg de candésartan cilexétel à des patients hypertendus.

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

10.3 Propriétés pharmacocinétiques

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

Distribution: Le volume de distribution du candésartan est de 0,13 L/kg. Le candésartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 99 %) et ne pénètre pas les globules rouges. La liaison aux protéines est constante à des concentrations plasmatiques de candésartan de loin supérieures aux valeurs atteintes avec les doses recommandées. Chez le rat, il a été prouvé que le candésartan traverse la barrière hémato-encéphalique. Il a également été démontré, toujours chez le rat, que le candésartan traverse la barrière placentaire et est absorbé par le fœtus.

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

Cas particuliers et états pathologiques

- **Enfants (6 à 17 ans):** Les patients hypertendus pédiatriques (6 à 17 ans) qui ont reçu une dose de 16 mg de candésartan cilexétil ont présenté une exposition similaire à celle des adultes ayant reçu la même dose. La pharmacocinétique (C_{max} et AUC) n'a pas été modifiée

par âge, sexe ou poids corporel. D'après les études de doses du candésartan cilexétel, une augmentation des concentrations plasmatiques de candésartan a été observée.

La pharmacocinétique du candésartan cilexétel n'a pas été déterminée chez l'enfant et l'adolescent (6 à 17 ans) souffrant d'insuffisance rénale.

- **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'aire sous la courbe [ASC], d'environ 80 %) par rapport à des sujets plus jeunes ayant reçu la même dose. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan étaient linéaires chez les personnes âgées, et il n'y a pas eu d'accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif chez ces sujets après des administrations uniquotidiennes répétées.
- **Sexe:** Aucune différence liée au sexe n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du candésartan.
- **Insuffisance hépatique**
Insuffisance hépatique légère à modérée : On a noté une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du candésartan. Il n'y a eu aucune accumulation de médicament dans le plasma chez ces patients.

Insuffisance hépatique modérée à grave: Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC ont augmenté jusqu'à 5 fois dans un petit groupe de patients, après la prise d'une dose unique de 16 mg de candésartan (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique](#)).

- **Insuffisance rénale**
Insuffisance rénale légère à modérée (Clcréat 31-60 mL/min/1,73 m²) : La C_{max} et l'ASC du candésartan ont augmenté de 40 à 60 % et de 50 à 90 %, respectivement, pendant des administrations répétées, mais la $t_{1/2}$ n'a pas changé, en comparaison avec des patients dont la fonction rénale était normale (Clcréat > 60 mL/min/1,73 m²). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée.

Insuffisance rénale grave (Clcréat 15-30 mL/min/1,73 m²) : Les hausses de la C_{max} et de l'ASC ont été de 40 à 60 % et de 110 %, respectivement. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan a à peu près doublé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave et ces changements ont entraîné une certaine accumulation dans le plasma.

Patients sous hémodialyse: La pharmacocinétique du candésartan a été semblable à celle observée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (voir [4 CONTREINDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

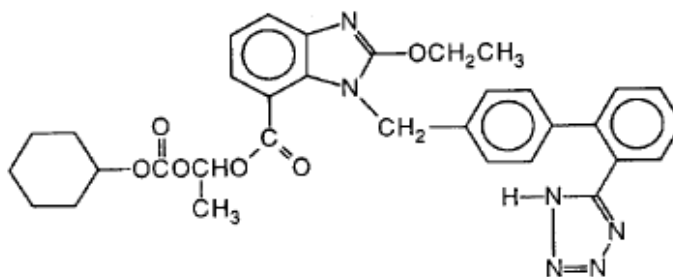
Substance médicamenteuse

Nom propre : candesartan cilexetil

Nom chimique : (±)-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₃H₃₄N₆O₆
610,66 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Le candésartan cilexétel est une poudre blanche à blanc cassé.

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

Point de fusion :

163° C avec décomposition.

Tableau 5 - Coefficient De Partage Du Candésartan Cilexétel

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

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études d'efficacité et de sécurité

Hypertension

Adultes

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

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

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

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

Candésartan cilexétel a aussi réduit l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension et de microalbuminurie. Dans une étude de 12 semaines menée auprès de 161 patients atteints d'hypertension légère et de diabète de type 2, le candésartan cilexétel à des doses de 8-16 mg n'a eu aucun effet sur l'A1c moyenne.

Enfants (6 à 17 ans)

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

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

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

Comparaison

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

Insuffisance Cardiaque

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'administration de candésartan cilexétel a entraîné une augmentation liée à la dose de l'activité rénine plasmatique et de la concentration d'angiotensine II et une diminution des taux d'aldostérone.

Les effets du candésartan cilexétel sur la mortalité et l'hospitalisation due à l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été évalués dans deux études, CHARM-Alternative et CHARM-Added. Il s'agissait d'études multinationales, contrôlées par placebo, en double aveugle chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque fonctionnelle de classe II à classe IV de la New York Heart Association (NYHA). Seulement 3% de la population de patients au sein de chacune de ces études avaient une IC de classe IV comme caractéristique de base. CHARM Alternative (N = 2 028) ont inclus des patients avec une FEVG $\leq$ 40% non traités avec des inhibiteurs de l'ECA en raison de l'intolérance. CHARM-Added (n = 2 548) a été réalisé chez des patients présentant une FEVG $\leq$ 40% tolérants aux inhibiteurs de l'ECA et traités avec des inhibiteurs de l'ECA. Dans ces études, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du placebo soit du candésartan cilexétel en plus du traitement standard. Candésartan cilexétel a été titré de 4 mg ou 8 mg une fois par jour à 32 mg une fois par jour (moyenne 23 mg) ou la dose tolérée la plus élevée. Les patients ont été suivis pendant 4 ans, avec une médiane de 40 mois. La thérapie standard incluait les diurétiques, les β -bloquants, les inhibiteurs de l'ECA, la digoxine et la spironolactone.

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

Tableau 6 CHARM – Alternative: Paramètre primaire et ses composantes

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

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

Tableau 7 CHARM – Ajouté: Endpoint primaire et ses composants

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

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

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

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

14.2 Études de biodisponibilité comparative:

Une étude de bioéquivalence orale croisée, à l'aveugle, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose unique, des comprimés de MINT-CANDESARTAN 8 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.) et des comprimés ATACAND® (candesartan cilexétile) 8 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée auprès de 44 sujets masculins adultes en bonne santé, à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIF

CANDESARTAN (1x8 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	% Ratio de moyenne géométriques	Intervalle de confiance de 90%
AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	806.1 832.0 (27.1)	866.5 910.9 (33.2)	93.0	88.0 - 98.4
AUC ₀₋₁₂ (ng.hr/mL)	833.2 861.9 (28.0)	888.1 934.5 (33.5)	93.8	88.8 - 99.1
C _{max} (ng/mL)	76.6 79.1 (29.7)	89.8 93.8 (32.0)	85.3	79.5 - 91.4
T _{max} ³ (hr)	4.5 (2.0 - 6.0)	4.0 (2.0 - 6.0)		
t _{1/2} ⁴ (hr)	10.3 (29.5)	9.5 (18.9)		

¹MINT-CANDESARTAN (candesartan cilexétile) comprimés 8 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

²ATACAND® (candesartan cilexétile) comprimés 8 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de (plage) médiane seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de bioéquivalence croisée, à l'aveugle, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose unique, des comprimés MINT-CANDÉSARTAN à 32 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.) et des comprimés ATACAND® (candesartan cilexétile) 32 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée auprès de 34 sujets masculins adultes en bonne santé, à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ

CANDESARTAN (1x32 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹	Référence²	% Ratio de moyenne géométriques	Intervalle de confiance de 90%
AUC _{0-T} (ng.hr/mL)	4918.9 5188.6 (36.3)	4731.3 5061.0 (41.4)	103.5	96.9-110.4
AUC _{0-INF} (ng.hr/mL)	5039.7 5315.6 (36.5)	4860.9 5198.3 (41.4)	103.2	96.7-110.1
C _{max} (ng/mL)	438.1 474.6 (42.9)	470.7 514.9 (47.7)	92.5	84.1-101.8
T _{max} ³ (hr)	3.6 (1.5- 8.0)	3.9 (2.0-8.0)		
t _{1/2} ⁴ (hr)	8.1 (18.2)	8.3 (23.8)		

¹MINT-CANDESARTAN (candesartan cilexétile) comprimés 32 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

²ATACAND® (candesartan cilexétile) comprimés 32 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de (plage) médiane seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

La bioéquivalence d'un comprimé de candésartan cilexétel à 32 mg et de deux comprimés de candésartan cilexétel à 16 mg a été établie dans une étude croisée à simple aveugle, à dose unique, randomisée, à deux périodes, chez 50 volontaires en bonne santé (33 H/17 F). Au cours de chaque période de traitement, les sujets ont reçu du candésartan cilexétel en une seule dose orale de 1 x 32 mg ou de 2 x 16 mg. Les deux périodes de traitement ont été séparées par un sevrage de 6 à 14 jours. Les intervalles de confiance à 90% pour le rapport entre 1 comprimé de candésartan cilexétel à 32 mg et 2 comprimés de candésartan cilexétel à 16 mg pour l'ASC_{0-inf} et la C_{max} se situaient entièrement dans la fourchette d'équivalence de 80 à 125%.

Tableau 8 Comparaison pharmacocinétique de 1 comprimé de candésartan cilexétel à 32 mg contre 2 comprimés de 16 mg

Candesartan (Dose de 32 mg, soit 1 x 32 mg ou 2 x 16 mg) A partir des données mesurées, non corrigé en termes de puissance Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test* (1 x 32 mg)	Référence[†] (2 x 16 mg)	% Ratio de moyenne géométriques[#]	Intervalle de confiance de 90%[#]
AUC _(0-t) (nmol.h/L)	6038.5 6396.2 (23.5)	6056.7 6458.3 (26.2)	99.7	95.9; 103.7
AUC _(0-∞) (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 _{1/2} [§] (h)	9.47 (35.3%)	9.70 (41.7%)		

* Candesartan cilexetil comprimés 32 mg

[†] Comprimés de candésartan cilexétel à 16 mg identiques aux comprimés actuellement sur le marché canadien (c.-à-d. comprimés de candésartan cilexétel à 16 mg, DIN 02239092) par AstraZeneca Canada Inc.

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

[#] Sur la base de la moyenne des moindres carrés

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë:

Tableau 9 Toxicité aiguë

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

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

Tableau 10 Toxicité après administration répétée de doses orales

Espèce / souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Résultats
rat/F344	4 M+4 F	4 semaines alimentaire	0 600 2,000 6,000	Consommation alimentaire decr. En F à 2 000 mg et en M + F à 6 000 mg de dose. Urée N2 incr. En M à un dosage de ≥ 600 mg, et en F à un dosage de 6 000 mg. Nombre d'érythrocytes, valeur de l'hématocrite, concentration de l'hémoglobine décr. Dans les groupes $\geq 2 000$ mg. Extramédullaire Hémopoïèse chez toutes les rates mâles, hypocellularité dans la moelle osseuse de 2 F et ulcère gastrique / érosion dans 2 F de 6 000 mg groupe. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires dans les reins et atrophie de la zona glomerulosa dans la glande surrénale dans tous les groupes traités - réponses pharmacologiques attendues. "Sans effet toxique": 2 000 mg/kg/jour.
rat/F344	10 M+10 F	13 semaines alimentaire	0 300 1,000 3,000	Aucun décès. Suppression du gain de poids corporel en M à un niveau ≥ 1000 mg. Léger décr. Dans le nombre d'érythrocytes, la valeur de l'hématocrite, la concentration d'hémoglobine dans F de 300 mg de groupe, M + F à une dose de $\geq 1 000$ mg. Incr. Phosphore inorganique dans tous les groupes M, décr. Triglycérides ($\geq 1 000$ mg de groupe de mâles) et incr. Cholestérol (groupe masculin de 3000 mg).
rat/F344/Jcl	10 M+10 F	26 semaines oral	0 1 10 100 1,000	Aucun décès lié au traitement, ni apparence anormale, signes cliniques, ophtalmoscopie et analyse d'urine. Decr. Dans le gain de poids corporel et la consommation alimentaire (M, dose de 1000 mg, semaine 25). Teneur en H₂O + débit d'urine incr. (Dose de M, 100, 1000 mg). Valeurs des paramètres RBC decr. (M: 10 à 1 000 doses, F: 100 à 1 000 doses). Coeur wt. Decr. Dans tous sauf M à 1 mg dose. Ratio de poids du rein: poids du corps. Incr. En doses M ≥ 10 mg et en doses F ≥ 100 mg. En M à 1000 mg, incr. Dans le poids surrénal, décr. Dans le thymus wt. Hypertrophie de la cellule juxtaglomérulaire et prolifération intima des artères interlobulaires sur les reins de M + F à 10-1000 mg. Minor incr. Dans l'érosion de

Espèce / souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Résultats
				l'estomac dans M + F à 1000 mg. "Sans effet toxique": 10 mg / kg / jour.
rat/F344/Jcl	10 M+10 F	Étude de 2 semaines de candesartan cilexetil et substances connexes, oral	300 (283,2 mg de can.cil + 16,8 mg en poids)	Aucun effet des substances apparentées sur les modifications du candesartan cilexetil seul. Aucun effet toxique causé par des substances connexes.
chien/Beagle	3 M+3 F	29-31 jours gavage oral	0 20 100 300	Aucun animal n'est mort pendant le dosage. Decr. Érythrocytes dans 1 F dans chacun des groupes de 100 mg et de 300 mg. Foyer rouge foncé dans la muqueuse de l'estomac en 1 F à 300 mg de dose. Régénération de l'épithélium tubulaire et dilatation des tubules rénaux en 1 F à 100 mg, 2 F à 300 mg. Infiltration de cellules mononucléaires dans le rein dans 2 F chez les groupes de 100 mg et de 300 mg. Erosion de la muqueuse de l'estomac dans 1 F à 300 mg. Aucune anomalie testiculaire. "Aucun effet toxique": 20 mg / kg / jour.
chien/Beagle	4 M+4 F	26 semaines oral	0 4 20 100	Suppression du poids corporel. Et decr. Des paramètres érythrocytaires F à 100 mg. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires à tous les niveaux de dosage. Les taux plasmatiques de candesartan cilexetil dépendent de la dose.
chien/Beagle	4 M+4 F	52 semaines oral	0 4 20 100 300	Pas de signes cliniques, effets sur le poids du corps, consommation alimentaire, mesures physiologiques, débit urinaire, apport en H ₂ O, hématologie, coagulation ou organes. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires à tous les niveaux de dosage. Régénération du tubule rénal incr. Dans des groupes de dose de 100 à 300 mg. Niveaux plasmatiques de candesartan cilexetil et métabolite M II dose-dépendants. «Sans effet toxique» à 20 mg / kg / jour chez le chien.

Pouvoir carcinogène

Le potentiel cancérigène de candesartan cilexetil a été étudié chez le rat après administration dans l'alimentation pendant 24 mois. Les doses étaient de 100, 300 et 1000 mg / kg / jour (50

mâles et 50 femelles par groupe). Aucune altération du profil tumoral n'a été observée. Une étude de gavage oral de candesartan cilexetil chez des souris a été réalisée à des doses quotidiennes de 3, 10, 30 et 100 mg / kg / jour. Il n'y a eu aucune altération du profil tumoral.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

Effets sur le développement des reins: Les études chez les animaux avec le candésartan cilexetil 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 cilexetil, peut altérer le développement normal des reins. Par conséquent, CANDÉSARTAN CILEXÉTIL est contre-indiqué chez les enfants âgés de < 1 an (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Pouvoir mutagène

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

^{PR}ATACAND® (comprimés de candésartan cilexetil, 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg), numéro de contrôle de la présentation : 283034, monographie de produit, Xediton Pharmaceuticals Inc., 11 juillet 2024.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr MINT-CANDESARTAN

(comprimés candesartan cilexetil)

Avant de commencer à prendre **MINT-CANDESARTAN** et à chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, lisez cette notice attentivement. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur les **comprimés de MINT-CANDESARTAN** sont disponibles

Mises en garde et précautions importantes

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

Pourquoi utilise-t-on les comprimés de MINT-CANDESARTAN ?

MINT-CANDESARTAN est utilisé pour traiter:

- Hypertension légère à modérée chez les enfants (6 à 17 ans) et les adultes. Il peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres diurétiques (comprimés pour éliminer l'eau).
- Insuffisance cardiaque chez les adultes. Il peut être utilisé seul ou avec des médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

Comment les comprimés de MINT-CANDESARTAN agit-il ?

Le MINT-CANDESARTAN est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) qui aide à détendre les vaisseaux sanguins. Le cœur peut ainsi pomper plus facilement le sang dans tout le corps. Vous pouvez reconnaître un ARA parce que son ingrédient médicinal se termine par « **-SARTAN** ».

Ce médicament ne guérit pas votre maladie ou celle de votre enfant. Il aide à la contrôler. Par conséquent, il est important de continuer à prendre le MINT-CANDESARTAN régulièrement même si vous ou votre enfant vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients de MINT-CANDESARTAN ?

Ingrédients médicinaux : candésartan cilexétel

Ingrédients non médicinaux : Carboxyméthylcellulose de calcium, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et polyéthylèneglycol.

Les MINT-CANDESARTAN sont disponibles sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg.

Ne pas utiliser les comprimés de MINT-CANDESARTAN:

- Vous ou votre enfant êtes allergique au MINT-CANDESARTAN ou à tout ingrédient non médicinal des comprimés de MINT-CANDESARTAN.
- Vous ou votre enfant avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) avec gonflement des mains, des pieds, de la cheville, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler un ARA. Assurez-vous d'informer votre professionnel de santé que ceci vous est arrivé ou est arrivé à votre enfant.
- Vous ou votre enfant prenez déjà un médicament antihypertenseur qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et vous ou votre enfant souffrez de diabète ou d'une maladie rénale.

- Vous ou votre enfant êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte. La prise de MINT-CANDESARTAN pendant la grossesse peut causer des lésions et même la mort de votre bébé.
- Vous ou votre enfant allaitez. Il est possible que le MINT-CANDESARTAN passe dans le lait maternel.
- Votre enfant est âgé de moins d'un an
- Vous ou votre enfant souffrez d'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficience en lactase de Lapp
 - Malabsorption de glucose-galactose

Parce que le lactose est un ingrédient non médicinal du MINT-CANDESARTAN.

Parlez avec votre professionnel de santé ou celui de votre enfant avant de prendre le MINT-CANDESARTAN afin d'éviter d'avoir des effets indésirables et d'assurer une utilisation appropriée. Informez-le de toutes les maladies et de tous les problèmes de santé que vous ou votre enfant pourriez avoir, notamment si vous ou votre enfant:

- avez connu une réaction allergique à n'importe quel médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- avez actuellement ou avez eu des problèmes cardiaques tels qu'une crise cardiaque, une insuffisance cardiaque ou un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque
- avez subi un AVC.
- Si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque.
- Si vous êtes atteint de diabète.
- avez des problèmes hépatiques ou rénaux
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- prenez un substitut de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de « comprimé pour éliminer l'eau » qui fait que votre corps conserve le potassium) ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium comme l'héparine ou le co-trimoxazole.
- Si vous suivez un régime hyposodé.
- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA parce que leur ingrédient médicinal se termine par « -PRIL ».
- prenez un inhibiteur de l'ECA en même temps qu'un médicament appartenant à la classe des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (par exemple, spironolactone, éplérénone). Ces médicaments sont destinés au traitement de l'insuffisance cardiaque.

Autres mises en garde à connaître:

Utilisation d'anesthésie: Si vous ou votre enfant êtes sur le point de subir une procédure chirurgicale ou dentaire avec anesthésie, veillez à informer votre professionnel de santé ou celui de votre enfant que vous ou votre enfant prenez du candésartan cilexétel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines: Avant d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de savoir comment vous ou votre enfant réagissez au MINT-CANDESARTAN. Des étourdissements, des sensations de tête légère ou des évanouissements peuvent particulièrement se produire après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Surveillance: Pendant votre traitement ou celui de votre enfant avec le MINT-CANDESARTAN, votre professionnel de santé ou celui de votre enfant peut surveiller:

- la fonction rénale
- la pression artérielle
- la quantité d'électrolytes dans le sang (comme le potassium).

Tests sanguins: Le MINT-CANDESARTAN peut provoquer des résultats de tests sanguins anormaux. Votre professionnel de santé ou celui de votre enfant décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

Informez votre professionnel de santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Interactions médicamenteuses graves

Ne pas utiliser le MINT-CANDESARTAN si vous ou votre enfant prenez :

- des médicaments contenant de l'aliskirène utilisés pour abaisser la pression artérielle, et si vous êtes diabétique ou souffrez d'une maladie rénale.

Les médicaments suivants peuvent également interagir avec le MINT-CANDESARTAN :

- Médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sang, tels qu'un substitut de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de « comprimé pour éliminer l'eau ») ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium comme l'héparine ou le co-trimoxazole.
- Lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib, utilisés pour réduire la douleur et le gonflement.
- Médicaments pour abaisser la pression artérielle, y compris les diurétiques (« comprimés pour éliminer l'eau ») ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes tels que la spironolactone et l'éplérénone, utilisés pour traiter la pression artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Comment prendre les comprimés de MINT-CANDESARTAN :

- Prenez/donnez le MINT-CANDESARTAN exactement comme votre professionnel de santé ou celui de votre enfant vous l'a indiqué. Discutez avec votre professionnel de santé ou celui de votre enfant si vous n'êtes pas sûr.
- Il est recommandé de prendre la dose à peu près à la même heure chaque jour. Prenez/donnez le MINT-CANDESARTAN une fois par jour.
- Si vous ou votre enfant prenez des diurétiques (c.-à-d. des « comprimés pour éliminer l'eau »), votre professionnel de santé ou celui de votre enfant peut vous demander d'arrêter de les prendre temporairement 2 ou 3 jours avant de commencer votre traitement ou celui de votre enfant avec le MINT-CANDESARTAN. Ils peuvent également réduire leur dose pendant votre traitement ou celui de votre enfant. De plus, votre professionnel de santé ou celui de votre enfant peut également vous prescrire d'autres médicaments en fonction de votre condition ou celle de votre enfant. Suivez leurs instructions soigneusement.

Dose habituelle :

Adultes et enfants (6 à 17 ans):

Votre professionnel de santé ou celui de votre enfant décidera de la dose MINT-CANDESARTAN qui vous convient le mieux et de la durée du traitement. Votre dose/la dose de votre enfant dépendra :

- Des autres médicaments que vous ou votre enfant prenez
- De la gravité de la condition dont vous ou votre enfant souffrez
- De la santé de vos reins et de votre foie ou de ceux de votre enfant
- De comment vous ou votre enfant répondez au traitement

Votre professionnel de santé ou celui de votre enfant surveillera votre/sa santé tout au long de votre/son traitement et pourra augmenter ou diminuer votre/sa dose au besoin.

Surdose:

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous prenez soin, avez pris trop de MINT-CANDESARTAN, communiquez

immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose omise:

Si vous ou votre enfant oubliez une dose de MINT-CANDESARTAN et que vous vous en souvenez dans les 12 heures, vous ou votre enfant devez prendre votre dose habituelle dès que possible. Reprenez ensuite votre horaire habituel ou celui de votre enfant. Mais s'il s'est écoulé plus de 12 heures avant que vous ou votre enfant ne vous en souveniez, ne prenez/donnez pas la dose oubliée. Prenez/donnez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez/donnez pas une dose double.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés aux comprimés de MINT-CANDÉSARTAN?

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels que vous ou votre enfant pourriez avoir lors de la prise de MINT-CANDESARTAN. Si vous ou votre enfant présentez un quelconque effet indésirable non mentionné ici, contactez votre professionnel de santé ou celui de votre enfant.

Les effets indésirables peuvent comprendre:

- vertiges, chutes
- somnolence, difficultés à s'endormir ou à rester endormi (insomnie)
- éruption cutanée
- diarrhée, vomissements, nausées, constipation
- mal de tête
- mal de dos ou douleur dans les jambes, crampes musculaires
- toux
- mal de gorge
- sécheresse de la bouche
- symptômes du rhume
- infection dans les poumons (pneumonie)
- évanouissements
- confusion
- fatigue, manque d'énergie
- douleur ou gonflement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds

Les effets indésirables chez les adultes et les enfants sont similaires, mais peuvent se produire plus souvent chez les enfants.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Commun			
Battement cardiaque rapide, lent ou irrégulier	√		
Hypotension (faible tension artérielle): étourdissements, perte de conscience, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements ou fatigue (peuvent survenir lorsqu'on se lève d'une position couchée à une position assise ou debout).	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Augmentation des niveaux de potassium dans le sang: battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et généralement mal à l'aise		✓	
Peu commun			
Réaction allergique: éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Hématurie (sang dans l'urine)		✓	
Trouble rénal: changement de fréquence de la miction, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		✓	
Trouble du foie: jaunissement de la peau ou des yeux, urine sombre, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Essoufflement, difficulté à respirer (dyspnée, œdème pulmonaire)	✓		
RARE			
Rhabdomyolyse: douleur musculaire que vous ne pouvez pas expliquer, tendresse ou faiblesse musculaire, urine brun foncé		✓	
Très rare			
Diminution Plaquettes: ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE			
Anémie (baisse du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d'énergie, avoir l'air pâle, essoufflement, faiblesse.		✓	
Douleurs thoraciques		✓	
Diminution du nombre de globules blancs: infections, fatigue, fièvre, maux, 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, vomissements.		✓	
AVC (accident vasculaire cérébral) : faiblesse du visage ou des bras, troubles de l'élocution et vision trouble, perte de conscience		✓	

Si vous ou votre enfant avez un symptôme gênant ou un effet indésirable qui n'est pas indiqué dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes ou celles de votre enfant, parlez-en à votre professionnel de santé ou celui de votre enfant.

Déclaration des effets indésirables

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

- Visitant la page web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/drug-device-reporting) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou en
- Appelant gratuitement le 1-866-234-2345.

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

Conservation:

- Lorsque vous ouvrez le paquet pour la première fois, si vous observez des dommages au joint en plastique ou au papier d'aluminium qui expose le comprimé, demandez à votre pharmacien de vérifier le paquet.
- Ne pas transférer MINT-CANDESARTAN dans un quelconque récipient de médicaments. Conserver dans l'emballage d'origine, à température ambiante (15°C à 30°C) et dans un endroit sec. Ne pas conserver MINT-CANDESARTAN dans la salle de bain.
- Ne pas garder ou utiliser MINT-CANDESARTAN après la date d'expiration indiquée sur l'emballage. Rapportez les médicaments non utilisés, dont vous savez que vous n'aurez plus besoin, à votre pharmacie pour qu'elle les élimine.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Si vous souhaitez plus d'informations sur MINT-CANDESARTAN:

- Parlez-en à 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 patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada: (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drugproduct-database.html>) ou en appelant 1-877-398-9696 ou mail à www.mintpharma.com

Ce dépliant a été préparé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive
Mississauga, ON, L5T 2M3

Dernière révision: 13 FÉV 2026