

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-CANDESARTAN

Comprimés de candésartan cilexétil

4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

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

Date de révision :
le 29 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation: 265629

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
CONSERVATION ET STABILITÉ	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	30
BIBLIOGRAPHIE	34
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	35

PrMINT-CANDESARTAN

Comprimés de candésartan cilexétel

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MINT-CANDESARTAN (candésartan cilexétel) est indiqué pour :

- L'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.
- L'insuffisance cardiaque
 - Le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe II et III de la NYHA avec une fraction d'éjection $\leq 40\%$ en plus de la thérapie standard, avec ou sans inhibiteur de l'ECA.

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

Enfants (6 à 17 ans) :

- Hypertension

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

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

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 la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie.
- Enfants âgés de moins de 1 ans :
- Grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations particulières, Femmes enceintes**).
- Allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations particulières, 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 ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA), et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).
- Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'administration des antagonistes des récepteurs (AT_1) 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 MINT-CANDESARTAN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse).

Système cardiovasculaire

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le 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 ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Par conséquent, l'utilisation de MINT-CANDESARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris 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 du candésartan cilexétel. Une telle hypotension est plus susceptible d'apparaître chez les patients présentant une carence volumique à la suite d'un traitement avec des diurétiques, d'un régime hyposodé, d'une dialyse, de diarrhée, de vomissements, ou subissant une intervention chirurgicale sous anesthésie. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite en raison du risque de chute de la pression artérielle (PA). Des considérations de même ordre s'appliquent aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou d'une maladie vasculaire cérébrale, car une baisse excessive de la tension artérielle chez ces patients peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Insuffisance cardiaque : Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque auxquels on a donné du candésartan cilexétel ont généralement une certaine réduction de la PA. La prudence doit être observée lors de l'initiation du traitement.

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

Sténose vasculaire

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

Troubles endocriniens et métaboliques

Hyperkaliémie

Insuffisance cardiaque : Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque traités par le candésartan 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.

Généralités

Conduite et utilisation de machines

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

Troubles rénaux

Insuffisance rénale

À la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des changements dans la fonction rénale ont été observés chez des personnes sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave, le traitement avec des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients sensibles, l'emploi concomitant de diurétiques pourrait augmenter encore plus le risque de telles manifestations.

L'utilisation d'ARA, y compris MINT-CANDESARTAN ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

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

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-CANDESARTAN, 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 cilexétel chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Cas Particuliers

Grossesse :

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

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 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 allant jusqu'à 1000 mg de candésartan cilexétel/kg/jour ont été administrées par voie orale à des souris gravides.

Allaitement : On ignore si le candésartan est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais des taux significatifs de candésartan ont été retrouvés dans le lait de la rate. Les diurétiques thiazidiques se retrouvent dans le lait maternel. Comme un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, il faudra choisir entre mettre fin au traitement ou mettre fin à l'allaitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Enfants (6 à 17 ans) :

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

Données animales - Développement cardiaque : Dans les études précliniques chez des rats normotendus néonataux et juvéniles, le candésartan a entraîné une réduction du poids relatif et absolu du cœur. Comme chez les animaux adultes, ces effets ont été considérés comme résultant de l'action pharmacologique du candésartan. À la dose la plus faible de 10 mg/kg, l'exposition au candésartan était de 7 à 54 fois celle observée chez les enfants de 6 à moins de 17 ans qui avaient reçu 16 mg de candésartan cilexétel. Étant donné qu'une DSENO (aucun

effet indésirable observé) n'a pu être établie dans ces études, la marge de sécurité pour les effets sur le poids du cœur n'a pu être déterminée. La pertinence clinique de cette découverte est inconnue.

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

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

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

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

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

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Hypertension

Adultes

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

Enfants (6 à 17 ans) :

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

L'arythmie sinusale, qui n'a pas été signalée chez les adultes, a été observée chez 2,9% et 2,0% des patients pédiatriques prenant du candésartan cilexétil 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 cilexétil dans le cadre d'essais cliniques contrôlés étaient l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

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

Hypertension

Adultes

Le candésartan cilexétil 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 candésartan cilexétil 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 le candésartan cilexétil en monothérapie et par placebo, respectivement.

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

Tableau 1 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien avec le médicament

	Candésartan cilexétil 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
Œdème 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 pseudogrippaux	1,5	0,8
Pharyngite	1,1	0,4
Bronchite	1,0	2,2
Rhinite	1,0	0,4

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

Enfants (6 à 17 ans)

Le candésartan cilexétil 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 cilexétil 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 (≥ 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 effets indésirables les plus courants.

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

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

Insuffisance cardiaque

Le profil d'EI 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 du 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 des EI.

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

	Candésartan 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
Troubles sanguins		
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		
Cholélithiase	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
Urémie	1,1	0,5
Goutte	1,0	0,9
Troubles musculosquelettiques		
Arthrose	1,2	1,0
Affections du système nerveux		

	Candésartan cilexétel n=2289	Placebo n=2287
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

Effets indésirables moins courants signalés dans les essais cliniques (< 1 %)

Hypertension

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

Organisme entier : allergie, asthénie, douleurs, syncope.

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

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

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

Troubles auditifs : acouphène.

Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie.

Troubles musculosquelettiques : 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 effets indésirables 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'hypertriglycémie, l'hyperuricémie, la créatinine phosphokinase accrue, la palpitation, la somnolence et la tachycardie.

Insuffisance cardiaque

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

Affections de la peau et des appendices: angioœdème, prurit, éruption cutanée.

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

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

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

Tests de laboratoire

Hypertension

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

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 % des patients traités par le candésartan cilexétel en monothérapie comparativement aux 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 le candésartan cilexétel, mais elles étaient rarement d'importance clinique.

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

Hémoglobine et hématocrite: Des diminutions mineures de l'hémoglobine et de l'hématocrite (diminutions moyennes d'environ 0,2 g/dL et 0,5 % en volume, respectivement) ont été observées chez les patients traités par le candésartan cilexétel 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 le candésartan cilexétel et 0,5 % des patients traités par placebo).

Insuffisance cardiaque

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

Effets indésirables après la commercialisation du produit

Au cours de l'expérience postcommercialisation, les cas suivants ont été signalés chez des patients traités par le candésartan cilexétel:

Troubles sanguins et lymphatiques : thrombocytopénie

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

Appareil digestif : fonction hépatique anormale et hépatite

Affections gastro-intestinales : pancréatite

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

Hématologie : agranulocytose, leucopénie et neutropénie

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

Infections et infestations : pneumonie

Enquêtes : augmentation de la créatininémie, chute

Troubles métaboliques et nutritionnels : hyperkaliémie et hyponatrémie

Système musculosquelettique : douleur musculaire, faiblesse musculaire, myosite et rhabdomyolyse

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

Troubles psychiatriques : état confusionnel

Troubles respiratoires : toux, œdème pulmonaire

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

Système urogénital : insuffisance rénale, y compris insuffisance rénale chez les patients âgés susceptibles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Insuffisance rénale**, insuffisance rénale pour la définition des patients sensibles)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 participe à la biotransformation du candésartan en son métabolite inactif. Selon les données *in vitro*, on ne

s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4 du cytochrome P450.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Interactions médicament-médicament

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

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec le candésartan cilexétel

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires d'ordre cliniques
Agents augmentant le potassium sérique	T	Le candésartan cilexétel réduit la production d'aldostérone	Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. Héparine, cotrimoxazole) ne doivent être administrés que dans les cas confirmés d'hypokaliémie; il faut alors surveiller fréquemment le taux sérique de potassium. Il faut faire preuve de circonspection dans l'emploi de substituts de sel contenant du potassium.
Diurétiques	EC	Les patients prenant des diurétiques, et particulièrement ceux dont le traitement a été entrepris récemment, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle au début du traitement par le candésartan cilexétel.	On peut réduire au minimum la possibilité d'une hypotension symptomatique produite par le candésartan cilexétel en interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement avec le candésartan cilexétel et/ou en réduisant la dose initiale de candésartan cilexétel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été repérée avec les diurétiques thiazidiques chez les patients traités avec ≤ 25 mg d'hydrochlorothiazide avec 16 mg de candésartan cilexétel pendant 8 semaines.
Digoxine	EC	Le traitement d'association au candésartan cilexétel et à la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la $C_{\max}$ pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétel administré seul.	Aucun ajustement posologique.
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des	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,	Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires d'ordre cliniques
IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène		d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée de manifestations indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). L'emploi combiné d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandé [voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Double blocage du système rénine- angiotensine (SRA)].
Énalapril	EC	Bien qu'il n'y ait pas d'interaction cliniquement pertinente entre le candésartan et l'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 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
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			

Interactions médicament-aliment

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le dosage de MINT-CANDESARTAN doit être individualisé.

Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Hypertension

Adultes

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

La dose initiale recommandée de MINT-CANDESARTAN est de 16 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes totales de MINT-CANDESARTAN devraient varier entre 8 et 32 mg. Les doses supérieures à 32 mg n'ont pas semblé avoir un plus grand effet sur la réduction de la tension artérielle, et l'expérience avec de telles doses est relativement minime. L'effet antihypertensive est presque complet après 2 semaines de traitement, et la réduction maximale de la tension artérielle est généralement obtenue après 4 semaines. Chez les patients dont le volume intravasculaire est peut-être réduit (p. ex. patients traités avec des diurétiques, surtout les insuffisants rénaux), il faut envisager l'administration d'une dose plus faible. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec le candésartan cilexétel en monothérapie, on peut ajouter un diurétique thiazidique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, **Interactions médicament-médicament**, Diurétiques)

Traitement diurétique concomitant

Chez les patients qui prennent des diurétiques, il faut entreprendre un traitement avec MINT-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 MINT-CANDESARTAN, afin de réduire la possibilité d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hypotension). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement par diurétiques, il faut administrer MINT-CANDESARTAN avec circonspection et surveiller étroitement la tension artérielle. La dose devra ensuite être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient.

Insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère à modérée : Aucun ajustement posologique nécessaire.

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

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère : Aucun ajustement posologique nécessaire.

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

Personnes âgées (> 65 ans):

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

Enfants (6 à 17 ans)

- Patients de moins de 50 kg : La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par jour. Chez certains patients dont la PA n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée à 8 mg une fois par jour.
La dose maximale est de 8 mg une fois par jour
- Patients pesant ≥ 50 kg : La dose initiale recommandée est de 8 mg une fois par jour. Chez certains patients dont la PA n'est pas adéquatement contrôlée, la dose peut être augmentée à 16 mg une fois par jour.
La dose maximale est de 16 mg une fois par jour.

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

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

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

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

Insuffisance cardiaque

Adultes

La dose initiale habituelle recommandée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque est de 4 mg une fois par jour. La dose cible est de 32 mg une fois par jour, ce qui est obtenu en doublant la dose à environ 2 semaines d'intervalle, tel que toléré par le patient. 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.

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.

SURDOSAGE

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 réabsorption 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.

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

Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

Élimination : La clairance plasmatique totale du candésartan est de 0,37 mL/min/kg, avec une clairance rénale de 0,19 mL/min/kg. Le candésartan est principalement excrété intact dans l'urine et les fèces (dans la bile). Lorsque le candésartan cilexétel est administré par voie orale, environ 26 % de la dose est excrétée sous forme de candésartan dans l'urine. Après une dose orale de candésartan cilexétel marquée au ¹⁴C, 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 ¹⁴C, 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 unquotidiennes répétées.

Cas particuliers et états pathologiques

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 unquotidiennes répétées.

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

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

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

Insuffisance hépatique :

Insuffisance hépatique légère à modérée : On a noté une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du candésartan. Il n'y a eu aucune accumulation de médicament dans le plasma chez ces patients.

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

Insuffisance rénale :

Insuffisance rénale légère à modérée ($Cl_{\text{créat}}$ 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 ($Cl_{\text{créat}} > 60$ mL/min/1,73 m²). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée.

Insuffisance rénale grave ($Cl_{\text{créat}}$ 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

MINT-CANDESARTAN est disponible en comprimés de 4mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg.

Composition

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

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

Conditionnement

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

Les comprimés MINT-CANDESARTAN à 8 mg sont de couleur rose pâle, ronds, biconvexes et non enrobés, gravés de « 292 » d'un côté et d'une rainure de l'autre côté, disponibles en bouteilles de 30, 100 et 1000 comprimés et en cartons unitaires de 100 comprimés (10 plaquettes x10 comprimés).

Les comprimés MINT-CANDESARTAN à 16 mg sont de couleur rose pâle, ronds, biconvexes et non enrobés, gravés de « L293 » d'un côté et d'une rainure de l'autre côté, disponibles en bouteilles de 30, 100 et 1000 comprimés et en cartons unitaires de 100 comprimés (10 plaquettes x 10 comprimés).

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

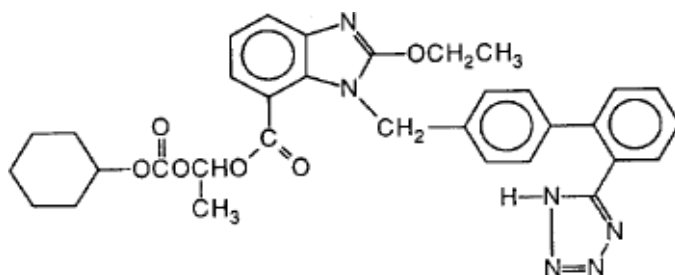
Substance médicamenteuse

Nom propre : candésartan cilexétel

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

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

Formule structurelle :



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.

Coefficient de partage

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

$$K = \frac{\text{Concentration de candésartan cilexétel dans la couche organique}}{\text{Concentration de candésartan cilexétel dans la couche aqueuse}}$$

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative :

Une étude de type croisé, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée en insu auprès de 34 sujets sains, adultes, de sexe masculin, en santé et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés MINT-CANDESARTAN à 32 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.) et les comprimés ATACAND® (candésartan cilexétel) à 32 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Un résumé des données sur la biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

CANDÉSARTAN (1x32 mg de candésartan cilexétel) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	À l'étude *	Référence†	Rapport des moyenne géométriques %	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _{0-T} (ng.h/mL)	4918,9 5188,6 (36,3)	4731,3 5061,0 (41,4)	103,5	96,9-110,4
ASC _{0-INF} (ng.h/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} §(h)	3,6 (1,5- 8,0)	3,9 (2,0-8,0)		
t _{1/2} €(h)	8,1 (18,2)	8,3 (23,8)		

* MINT-CANDESARTAN (candésartan cilexétel) comprimés à 32 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

† ATACAND® (candésartan cilexétel) comprimés à 32 mg (AstraZeneca Canada Inc.) achetés au Canada.

€ Exprimé sous forme de (plage) médiane seulement.

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

Une étude de type croisé, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences, et deux périodes, a été menée en insu auprès de 44 sujets sains, adultes, de sexe masculin, en santé et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés MINT-CANDESARTAN à 8 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.) et les comprimés ATACAND® (candésartan cilexétel) à 8 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Un résumé des données sur la biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

CANDÉSARTAN (1x8 mg de candésartan cilexétel) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-T} (ng.h/mL)	806,1 832,0 (27,1)	866,5 910,9 (33,2)	93,0	88,0 - 98,4
ASC _{0-I} (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} [§] (h)	4,5 (2,0 - 6,0)	4,0 (2,0 - 6,0)		
t _{1/2} [€] (h)	10,3 (29,5)	9,5 (18,9)		

* MINT-CANDESARTAN (candésartan cilexétel) comprimés à 8 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

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

§ Exprimé sous forme de (plage) médiane seulement.

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

Hypertension

Adultes

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

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

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

Dans des études à long terme d'une durée ≤ 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 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 cilexétil à des doses de 8-16 mg n'a eu aucun effet sur l'A1c moyenne.

Enfants (6 à 17 ans)

Les effets antihypertenseurs du candésartan ont été évalués chez des enfants hypertendus âgés de 6 à <17 ans dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, de 4 semaines. Au total, 240 patients ont été randomisés pour recevoir des doses de candésartan cilexétil, 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 cilexétil étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants pesant ≥ 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Parmi les personnes inscrites, 47 % étaient des patients noirs et 29 % étaient des femmes; L'âge moyen $\pm$ écart-type était de $12,9 \pm 2,6$ ans. En outre, la majorité des patients étaient = 95^e 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 TA 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 cilexétil 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 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 souffrant d'insuffisance cardiaque, l'administration de candésartan cilexétil 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 cilexétil 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. L'étude CHARM Alternative (N = 2 028) a inclus des patients avec une FEVG ≤ 40 % non traités avec des inhibiteurs de l'ECA en raison de l'intolérance. L'étude CHARM-Added (n = 2 548) a été réalisée chez des patients présentant une FEVG ≤ 40 % tolérants aux inhibiteurs de l'ECA et traités avec des inhibiteurs de l'ECA. Dans ces études, les patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo soit du candésartan cilexétel en plus du traitement standard. La posologie du candésartan cilexétel a été ajustée 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 pour insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été significativement réduit avec le candésartan cilexétel par rapport au placebo dans la méthode CHARM Alternative (Rapport de risque (RR) 0,77, IC à 95 % 0,67-0,89 p <0,001) Ajouté (RR 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

Paramètre d'évaluation (temps jusqu'au premier événement)	Candésartan cilexétel (n=1013)	Placebo (n=1015)	Rapport de risque (IC à 95 %)	Valeur p (test de Mantel-Haenzel)	Réduction relative du risque	Réduction absolue du risque
Décès CV ou hospitalisation pour ICC	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 pour ICC	207	286	0,68 (0,57-0,81)	<0,001	32 %	7,7 %

À NOTER : Dans l'étude CHARM-Alternative, 14 patients devaient être traités pour la durée de l'étude (médiane de 34 mois) pour éviter qu'un patient ne décède d'un événement CV ou soit hospitalisé pour traiter une insuffisance cardiaque.

Tableau 7 CHARM – Ajouté : Paramètre primaire et ses composants

Paramètre d'évaluation (temps jusqu'au premier événement)	Candésartan cilexétel (n=1276)	Placebo (n=1272)	Rapport de risque (IC à 95 %)	Valeur p (test de Mantel-Haenzel)	Réduction relative du risque	Réduction absolue du risque
Décès CV ou hospitalisation pour ICC	483	538	0,85 (0,75-0,96)	0,011	15 %	4,4 %
Décès 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 %

À NOTER : Dans l'étude CHARM-Added, 23 patients devaient être traités pour la durée de l'étude (médiane de 41 mois) pour éviter qu'un patient ne décède d'un événement CV ou soit hospitalisé pour traiter une insuffisance cardiaque.

Le critère d'évaluation composite secondaire de mortalité toutes causes confondues ou première hospitalisation pour ICC a également été réduit de façon significative avec le candésartan cilexétil dans l'étude CHARM-Alternative (RR 0,80, IC à 95 % 0,70-0,92, $p = 0,001$) et l'étude CHARM-Added (RR 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 le candésartan cilexétil a permis d'améliorer la classe fonctionnelle NYHA dans les études CHARM Alternative et CHARM-Added ($p = 0,008$ et $p = 0,020$ respectivement).

Études de biodisponibilité comparative

La bioéquivalence de 1 comprimé de candésartan cilexétil à 32 mg comparativement à 2 comprimés de candésartan cilexétil à 16 mg a été établie dans le cadre d'une étude croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant 2 périodes, menée en insu auprès de 50 (33 H/17 F) volontaires sains. Lors de chaque période de traitement, les sujets ont reçu le candésartan cilexétil en dose unique de soit 1 comprimé à 32 mg ou 2 comprimés à 16 mg. Les périodes de traitement étaient séparées par une période d'élimination de 6 à 14 jours. Les intervalles de confiance à 90 % pour le rapport de 1 comprimé de candésartan cilexétil à 32 mg versus 2 comprimés de candésartan cilexétil à 16 mg pour l' $ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} étaient tout à fait dans les limites d'équivalence de 80 à 125 %.

Tableau 8 Comparaison pharmacocinétique de 1 comprimé de candésartan cilexétil à 32 mg versus 2 comprimés à 16 mg

CANDÉSARTAN (Dose de 32 mg sous forme soit de 1 x 32 mg ou 2 x 16 mg) À partir de données mesurées, non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude* (1 x 32 mg)	Référence† (2 x 16 mg)	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
$T_{max}^{\S}$ (h)	4,64 (28,7 %)	4,64 (30,9 %)		
$T_{1/2}^{\epsilon}$ (h)	9,47 (35,3 %)	9,70 (41,7 %)		

* Comprimés de candésartan cilexétil à 32 mg

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

§ Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

Valeurs fondées sur des estimations de moyennes par moindres carrés

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 [3 H] candésartan à partir des membranes surrénales corticales bovines, *in vitro*, était 5 fois plus lent ($t_{1/2} = 66$ min) que celui de la liaison [125 I] - angiotensine II ($t_{1/2} = 12$ min).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 9 Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèce	Sexe	Valeurs LD ₅₀
Intrapéritonéal	souris	femelle	891
		mâle	807
Intrapéritonéal	rat	femelle	1 210
		mâle	940
Intraveineuse	souris	femelle	1 170
		mâle	1 120
Intraveineuse	rat	femelle	1 550
		mâle	1 350
Orale, étude avec métabolite actif (candésartan) 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 ans chez le chien. On a conclu que le niveau posologique « sans effet toxique » pour le 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 H+4 F	4 semaines (dans les aliments)	0 600 2 000 6 000	Réduction de la consommation alimentaire chez les F à la dose de 2 000 mg et augmentation d'urée N2 chez les H + F à la dose de 6 000 mg. Réduction du nombre d'érythrocytes, de la valeur de l'hématocrite et de la concentration de l'hémoglobine chez les H aux posologies ≥ 600 mg, et chez les F à une dose de 6 000 mg. Dans les groupes $\geq 2 000$ mg, réduction de l'hémo-poïèse extramédullaire des rates de tous les rates mâles, hypocellularité dans la moelle osseuse de 2 F et ulcère gastrique / érosion chez 2 F du groupe sous 6 000 mg. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires dans les reins et atrophie de la zone glomérulaire de la glande surrénale dans tous les groupes traités - réponses pharmacologiques attendues. « Sans effet toxique » : 2 000 mg/kg/jour.
Rat/F344	10 H+10 F	13 semaines (dans les aliments)	0 300 1 000 3 000	Aucun décès. Suppression du gain de poids corporel chez les H aux posologies ≥ 1000 mg. Légère réduction du nombre d'érythrocytes, de la valeur de l'hématocrite et de la concentration d'hémoglobine chez les F du groupe à 300 mg, et chez les H + F à une dose de $\geq 1 000$ mg. Augmentation du phosphore inorganique dans tous les groupes H, réduction des triglycérides (groupes d'H $\geq 1 000$ mg) et augmentation du cholestérol (groupe masculin à 3000 mg).
Rat/F344/Jcl	10 H+10 F	26 semaines Voie orale	0 1 10 100 1 000	Aucun décès lié au traitement, ni anomalies au niveau de l'apparence, des signes cliniques, l'ophtalmoscopie et de l'analyse d'urine. Réduction du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire (H, dose de 1000 mg, semaine 25). Augmentation de la consommation d'H ₂ O et du débit urinaire. (Dose 100, 1000 mg chez l'H). Réduction des valeurs des globules rouges (H : doses de 10 à 1 000 mg, F : doses de 100 à 1 000 mg). Réduction du poids du cœur chez tous sauf les H à la dose de 1 mg dose. Augmentation du rapport du poids du rein par rapport au poids du corps chez les H aux doses de ≥ 10 mg et chez les F aux doses ≥ 100 mg. Chez les H à la dose de 1000 mg, augmentation du poids des surrénales, diminution du poids du thymus. Hypertrophie de la cellule juxtaglomérulaire et prolifération intima des artères interlobulaires sur les reins chez les H + F à 10-1000 mg. Augmentation mineure de l'érosion de l'estomac chez les H + F à 1000 mg. « Sans effet toxique » : 10 mg / kg / jour.
Rat/F344/Jcl	10 H+10 F	Étude de 2 semaines sur le candésartan cilexétel et les substances connexes, voie orale	300 (283,2 mg de candésartan cilexétel + 16,8 mg de substance connexe)	Aucun effet des substances connexes sur les modifications du candésartan cilexétel seul. Aucun effet toxique causé par des substances connexes.
Chien/Beagle	3 H+3 F	29-31 jours, gavage oral	0 20 100 300	Aucun animal n'est mort pendant le dosage. Réduction des érythrocytes chez 1 F dans chacun des groupes de 100 mg et de 300 mg. Foyer rouge foncé dans la muqueuse de l'estomac chez 1 F à la dose de 300 mg. Régénération de l'épithélium tubulaire et dilatation des tubules rénaux chez 1 F à 100 mg et 2 F à 300 mg. Infiltration de cellules mononucléaires dans le rein chez 2 F chez les groupes à 100 mg et à 300 mg. Érosion de la muqueuse de l'estomac chez 1 F à 300 mg. Aucune anomalie testiculaire.

Espèce / souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne (mg/kg)	Résultats
				« Aucun effet toxique » : 20 mg / kg / jour.
Chien/Beagle	4 M+4 F	26 semaines, voie orale	0 4 20 100	Suppression du poids corporel et réduction des paramètres érythrocytaires chez les F à 100 mg. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires à toutes les doses. Les taux plasmatiques de candésartan cilexétel dépendent de la dose.
Chien/Beagle	4 M+4 F	52 semaines, voie orale	0 4 20 100 300	Pas de signes cliniques, ni d'effets sur le poids corporel, la consommation alimentaire, les mesures physiologiques, le débit urinaire, l'apport en H ₂ O, l'hématologie, la coagulation ou le poids des organes. Hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires à toutes les doses. Augmentation de la régénération du tubule rénal chez les groupes aux doses de 100 à 300 mg. Les niveaux plasmatiques de candésartan cilexétel et du métabolite M II sont dépendants de la dose. « Sans effet toxique » : 20 mg / kg / jour chez le chien.

Études sur la reproduction et le développement

Fertilité

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

Effets sur le développement des reins

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

Pouvoir mutagène

Les études *in vitro* (mutagénicité bactérienne, mutation de gènes chez des cellules de mammifères (souris) et tests cytogéniques (cellules pulmonaires de hamster) ont montré que le candésartan cilexétel n'a pas d'activité mutagène dans ces systèmes. Les doses les plus élevées des métabolites de candésartan (2,5 et 5 mM dans 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 de micronoyau chez la souris et essai de synthèse d'ADN non programmé chez le rat) indiquent que le candésartan cilexétel et ses métabolites ne sont ni mutagènes ni clastogènes.

Pouvoir carcinogène

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

BIBLIOGRAPHIE

- Bell TP, DeQuattro V, Lasseter KC, Ruff D, Hardison JD, Cushing D, Kezer AE, Michelson EL. Effective dose range of candésartan cilexétel for systemic hypertension. *Am J of Cardiology* 1999; 83: 272-275.
- Delacrétaiz E, Nussberger J, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR. Characterization of the angiotensin II receptor antagonist TCV-116 in healthy volunteers. *Hypertension* 1995; 25: 14-21.
- Gradman AH, Lewin A, Bowling BT, Tonkon M, Deedwania PC, Kezer AE, Hardison JD, Cushing DJ, Michelson EL. Comparative effects of candésartan cilexétel and losartan in patients with systemic hypertension. *Heart Disease* 1999; 1: 52-57.
- Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM- Alternative trial. *The Lancet* 2003; 362 (9386): 772-776.
- Malerczyk C, Fuchs B, Belz GG, Roll S, Butzer R, Breithaupt-Grogler, Herrmann V, Magin SG, Högemann A, Voith B, Mutschler E. Angiotensin II antagonism and plasma radioreceptor-kinetics of candesartan in man. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 567-573.
- McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *The Lancet* 2003; 362 (9386): 767-771.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Medical Journal* 2000; 321: 1440-1444.
- Trachtman H, Hainer JW, Sugg J, Teng, R, Sorof JM, Radcliffe J, for the Candesartan in children with Hypertension (CINCH) Investigators. Efficacy, safety and pharmacokinetics of candésartan cilexétel in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens* 2008;10:743-50.
- Weir MR, Weber MA, Neutel JM, Vendetti J, Michelson EL, Wang RY. Efficacy of candésartan cilexétel as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. *Am J of Hypertension* 2001; 14: 567-572.
- ATACAND (comprimés de candésartan cilexétel à 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg), Numéro de contrôle : 187873, AstraZeneca Canada Inc., le 19 février 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

PrMINT-CANDESARTAN (comprimés de candésartan cilexétel)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation de ce médicament :

MINT-CANDESARTAN est utilisé pour traiter :

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

Effets de ce médicament :

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

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

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MINT-CANDESARTAN si vous :

- êtes allergique au candésartan cilexétel, ou à tout autre ingrédient non médicinal de la préparation.
- avez ressenti une réaction allergique (angioœdème) accompagnée d'un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou de la difficulté à respirer ou à avaler. N'oubliez pas d'informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien que cela vous est arrivé.
- prenez déjà un médicament antihypertenseur contenant de l'aliskirène (comme Rasilez) et vous avez un diabète ou une maladie rénale.
- êtes enceintes ou avez l'intention de tomber

enceinte. Prendre MINT-CANDESARTAN pendant la grossesse peut causer des blessures et même la mort de votre bébé.

- Êtes en train d'allaiter. Il est possible que le candésartan cilexétel passe dans le lait maternel.
- l'enfant est âgé de moins d'un an.
- Avez 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 de MINT-CANDESARTAN.

Ingrédients médicinaux :

Candésartan cilexétel.

Ingrédients non médicinaux :

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

Formes pharmaceutiques :

MINT-CANDESARTAN est disponible en comprimés de 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

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 pharmacien.

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

- avez connu une réaction allergique à n'importe quel médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- avez été atteints par un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque.
- avez eu une crise cardiaque ou un AVC.
- êtes atteints d'insuffisance cardiaque
- avez une maladie du diabète, du cœur, du foie ou des reins.
- êtes en dialyse.
- êtes déshydraté ou souffrez de vomissements

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

excessifs, de diarrhée ou de transpiration.

- prenez un substitut de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique épargnant du potassium (un type spécifique de « pilule d'eau » qui permet à votre corps de conserver le potassium) ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les niveaux de potassium (par exemple, héparine, co-trimoxazole).
- suivez un régime faible en sel.
- prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, utilisé pour abaisser l'hypertension artérielle. La combinaison avec candésartan cilexétel n'est pas recommandée.
- Prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA parce que leur ingrédient médicinal se termine par « PRIL ».
- Prenez un inhibiteur de l'ECA avec un médicament qui appartient à la classe des médicaments appelés antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (par exemple, la spironolactone, l'éplérénone). Ces médicaments sont destinés au traitement de l'insuffisance cardiaque.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Avant d'effectuer des tâches qui peuvent nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous répondez à MINT-CANDESARTAN. Des étourdissements, des étourdissements ou des évanouissements peuvent survenir surtout après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Si vous prenez actuellement MINT-CANDESARTAN et que vous devez subir une opération, n'oubliez pas d'informer votre médecin ou votre dentiste de vos médicaments avant de vous faire administrer un anesthésique.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Ce qui suit peut interagir avec MINT-CANDESARTAN :

- Agents qui augmentent le taux de potassium sérique, comme un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique épargnant du potassium (un type particulier de « pillule d'eau » ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium (par exemple l'héparine, le co-

trimoxazole).

- Lithium utilisé pour traiter la maladie bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure. Des exemples incluent l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Les médicaments antihypertenseurs, y compris les diurétiques (« pilules d'eau »), les produits contenant de l'aliskirène (par exemple Rasilez) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (par exemple, la spironolactone, l'éplérénone) et les inhibiteurs de l'ECA utilisés dans l'insuffisance cardiaque.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

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

Dose habituelle :

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

Hypertension artérielle chez les adultes :

Dose initiale recommandée : 16 mg une fois par jour.

Dose quotidienne totale : 8 mg à 32 mg une fois par jour.

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

- Pour les enfants pesant moins de 50 kg :

Dose de départ recommandée : 4 mg une fois par jour.

Dose maximale : 8 mg une fois par jour

- Pour les enfants pesant 50 kg ou plus :

Dose de départ recommandée : 8 mg une fois par jour.

Dose maximale : 16 mg une fois par jour

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

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Insuffisance cardiaque chez les adultes :

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

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

Dose cible : 32 mg une fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne que vous soignez, avez pris une trop grande quantité de MINT-CANDESARTAN, contacter immédiatement un professionnel de la santé, un service d'urgence de l'hôpital ou un centre antipoison régional, même s'il n'y a pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de MINT-CANDESARTAN et que vous vous en rappelez dans les 12 heures, vous devriez prendre votre dose habituelle dès que possible. Revenez ensuite à votre horaire régulier. Mais si vous vous en souvenez plus de 12 heures plus tard, ne prenez pas la dose oubliée. Il suffit de prendre la dose suivante au moment prévu.

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/ effet		Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide médicale d'urgence immédiate
		Seulement si sévère	Dans tous les cas	
Commun	Pression artérielle basse: vertiges, évanouissements, étourdissements	√		
	Battement de coeur rapide, lent ou irrégulier	√		
	Augmentation des niveaux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et malaise généralisé		√	
Peu commun	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	Trouble rénal : changement de fréquence de la miction, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		√	
	Hématurie (sang dans l'urine)		√	
	Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine sombre, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
	Essoufflement, difficulté à respirer (dyspnée, œdème pulmonaire)	√		
Rare	Rhabdomyolyse : douleur musculaire que		√	

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/ effet		Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide médicale d'urgence immédiate
		Seulement si sévère	Dans tous les cas	
	vous ne pouvez pas expliquer, tendresse ou faiblesse musculaire, urine brun foncé			
Très rare	Diminution des plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
Inconnu	Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui dure et s'aggrave lorsque vous vous allongez, nausées et vomissements		✓	
	Douleur thoracique		✓	
	AVC (Accident Vasculaire Cérébral) : faiblesse du visage ou du bras, parole anormale et vision floue, perte de conscience		✓	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Lorsque vous ouvrez le colis pour la première fois, si vous constatez des dommages au joint d'étanchéité ou au film d'exposition qui expose la tablette, demandez à votre pharmacien de vérifier l'emballage.
- Les comprimés MINT-CANDESARTAN sont protégés dans leur emballage, il est préférable de conserver les comprimés dans leur emballage d'origine à la température ambiante normale et dans un endroit sec. Ne pas garder MINT-CANDESARTAN dans la salle de bain.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.** Ne prenez jamais de médicaments en présence de

jeunes enfants, car ils voudront vous imiter.

- Ne conservez pas et n'utilisez pas MINT-CANDESARTAN après la date limite indiquée sur l'emballage. Tous les médicaments inutilisés dont vous n'aurez plus besoin doivent être éliminés en prenant les précautions d'usage. Vous pouvez demander conseil à votre pharmacien.
- N'oubliez pas** d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou une recharge de votre pharmacie quelques jours avant que tous vos comprimés ne soient pris.
- Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de MINT-CANDESARTAN, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site web du fabricant : www.mintpharmaceuticals.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-398-9696.

Ce dépliant a été préparé par :
Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive
Mississauga, ON L5T 2M3

Dernière révision : 29 novembre 2022