

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Candesartan Krka 4 mg comprimés  
Candesartan Krka 8 mg comprimés  
Candesartan Krka 16 mg comprimés  
Candesartan Krka 32 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 4 mg de candésartan cilexétil.  
Chaque comprimé contient 8 mg de candésartan cilexétil.  
Chaque comprimé contient 16 mg de candésartan cilexétil.  
Chaque comprimé contient 32 mg de candésartan cilexétil.

Excipient à effet notoire:

	4 mg comprimés	8 mg comprimés	16 mg comprimés	32 mg comprimés
Lactose monohydraté	94,050 mg	89,960 mg	82,020 mg	164,040 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Candesartan Krka 4 mg: comprimés ronds, blancs, biconvexes avec une barre de cassure sur une face, gravé avec la marque 4.

Candesartan Krka 8 mg: comprimés ronds, roses, biconvexes avec une barre de cassure sur une face, gravé avec la marque 8.

Candesartan Krka 16 mg: comprimés ronds, roses clairs, biconvexes avec une barre de cassure sur une face. Un côté de la barre de cassure est marqué par 1, l'autre côté de la barre de cassure est marqué par 6.

Candesartan Krka 32 mg; comprimés ronds, roses clairs, biconvexes avec une barre de cassure sur une face. Un côté de la barre de cassure est marqué par 3, l'autre côté de la barre de cassure est marqué par 2.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Candesartan Krka est indiqué dans:

Le traitement de l'hypertension primaire chez l'adulte.

Le traitement de l'hypertension chez les enfants et adolescents âgés de 6 à <18 ans.

Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq$  40 %) en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, comme traitement

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 2 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

additionnel à un traitement par IEC chez des patients symptomatiques, malgré l'utilisation d'une thérapie optimale, (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie dans l'hypertension artérielle

La dose initiale et d'entretien habituelle recommandée d'Candesartan Krka est de 8 mg par jour en une prise. L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines. Chez certains patients pour lesquels la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu'à 16 mg une fois par jour et jusqu'à un maximum de 32 mg une fois par jour. Le traitement doit être ajusté en fonction de la réponse tensionnelle.

Candesartan Krka peut également être administré en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs. L'ajout d'hydrochlorothiazide a montré un effet antihypertenseur additif avec différentes doses d'Candesartan Krka.

#### *Patient âgé*

Aucun ajustement initial posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

#### *Patient présentant une déplétion du volume intravasculaire*

Une dose initiale de 4 mg peut être envisagée chez les patients à risqué d'hypotension, tels que les patients susceptibles de présenter une déplétion volémique (voir rubrique 4.4).

#### *Patient insuffisant rénal*

La dose initiale est de 4 mg chez les insuffisants rénaux, y compris chez les patients hémodialysés. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale très sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) (voir rubrique 4.4).

#### *Patient insuffisant hépatique*

Une dose initiale de 4 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse. Candesartan Krka est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (voir rubriques 4.3 et 5.2).

#### *Patient noir*

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins important chez les patients noirs que chez les patients non noirs. En conséquence, l'augmentation des doses d'Candesartan Krka et le recours à un traitement associé peuvent être plus fréquemment nécessaires pour contrôler la pression artérielle des patients noirs par rapport aux patients non noirs (voir rubrique 5.1).

#### *Population pédiatrique*

##### *Enfants et adolescents âgés de 6 à <18 ans:*

La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par jour.

- Pour les patients pesant moins de 50 kg: chez les patients dont la pression sanguine n'est pas contrôlée de façon adéquate, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 8 mg une fois par jour.
- Pour les patients pesant au moins 50 kg: chez les patients dont la pression sanguine n'est pas contrôlée de façon adéquate, la dose peut être augmentée à 8 mg une fois par jour puis à 16 mg une fois par jour, si nécessaire (voir rubrique 5.1).

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Des doses supérieures à 32 mg n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique.

L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines.

Pour les enfants présentant une possible déplétion volumique intravasculaire (ex., les patients traités avec des diurétiques, particulièrement ceux présentant un trouble de la fonction rénale), le traitement avec Candesartan Krka devra être initié sous étroite surveillance médicale et une dose d'initiation plus faible que la dose initiale habituellement recommandée (mentionnée ci-dessus) devra être envisagée (voir rubrique 4.4).

Candesartan Krka n'a pas été étudié chez les enfants présentant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.4).

#### *Patients pédiatriques noirs*

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins important chez les patients noirs que chez les patients non noirs (voir rubrique 5.1).

#### *Enfants âgés d'un an à <6 ans*

La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de 1 à <6 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Candesartan Krka est contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an (voir rubrique 4.3).

#### Posologie dans l'insuffisance cardiaque

La dose initiale habituellement recommandée de Candesartan Krka est de 4 mg par jour en une prise. La posologie sera augmentée jusqu'à la dose cible de 32 mg une fois par jour (posologie maximale) ou jusqu'à la plus forte dose tolérée en doublant la dose à intervalles d'au moins 2 semaines (voir rubrique 4.4). L'évaluation des patients insuffisants cardiaques doit toujours inclure des évaluations de la fonction rénale dont le suivi des taux sériques de créatinine et de potassium.

Candesartan Krka peut être administré avec un autre traitement de l'insuffisance cardiaque, y compris des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des bêtabloquants, des diurétiques et des digitaliques ou avec une association de ces médicaments.

Chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement conventionnel optimal pour l'insuffisance cardiaque et présentant une intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, Candesartan Krka peut être administré en même temps qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

L'association d'un IEC, d'un diurétique épargneur de potassium (par ex. la spironolactone) et du Candesartan Krka n'est pas recommandée et doit être envisagée uniquement après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques potentiels (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

#### *Populations particulières*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés ou les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée.

#### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité d'Candesartan Krka chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Administration orale.

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 4 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Candesartan Krka doit être administré en une seule prise par jour pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.

#### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au candésartan cilexétel ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.

Enfants de moins de 1 an (voir rubrique 5.3).

L'association de Candesartan Krka à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Insuffisance rénale

Chez les patients traités par Candesartan Krka, comme avec les autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone, une altération de la fonction rénale peut survenir chez les patients présentant des facteurs de risque.

Quand Candesartan Krka est utilisé chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée.

L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale très sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min). Chez ces patients, la dose d'Candesartan Krka doit être ajustée en procédant à une surveillance étroite de la pression artérielle.

L'évaluation des patients insuffisants cardiaques doit inclure des évaluations périodiques de la fonction rénale, en particulier chez les patients âgés de 75 ans et plus, ainsi que chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Lors de l'augmentation de la dose d'Candesartan Krka, il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium et de créatinine. Les essais cliniques réalisés dans l'insuffisance cardiaque n'incluaient aucun patient avec une créatinine sérique > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

##### Traitement associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans l'insuffisance cardiaque

Le risque d'effets indésirables, en particulier d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), peut augmenter quand le Candesartan Krka est utilisé en association avec un IEC.

La triple association d'un IEC, d'un antagoniste de l'aldostérone et du candésartan n'est pas recommandée. L'utilisation de ces associations doit être faite sous le contrôle d'un spécialiste et il faut surveiller régulièrement la fonction rénale, l'ionogramme sanguin et la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

##### Hémodialyse

Durant la dialyse, la pression artérielle peut être particulièrement sensible au blocage des récepteurs AT1, en raison de l'hypovolémie et de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, les doses d'Candesartan Krka doivent être ajustées progressivement avec une surveillance étroite de la pression artérielle des patients hémodialisés.

##### Sténose des artères rénales

Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 5 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), peuvent accroître l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique.

#### Transplantation rénale

Il n'y a pas d'expérience concernant l'administration d'Candesartan Krka chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

#### Hypotension artérielle

Pendant un traitement par Candesartan Krka, une hypotension peut survenir chez les patients insuffisants cardiaques. Une hypotension peut également survenir chez les patients hypertendus présentant une déplétion du volume intravasculaire, par exemple ceux recevant des diurétiques à fortes doses. L'initiation du traitement doit se faire avec prudence et en s'efforçant de corriger l'hypovolémie.

#### Anesthésie et intervention chirurgicale

Chez des patients traités par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, une hypotension peut survenir au cours d'une anesthésie ou d'une intervention chirurgicale, en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Très rarement, l'hypotension peut être sévère et nécessiter le recours à un remplissage vasculaire et/ou à des substances vasopressives.

#### Sténose de la valve aortique et mitrale (cardiomyopathie obstructive hypertrophique)

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale hémodynamiquement pertinente ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

#### Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation d'Candesartan Krka n'est pas recommandée pour cette population.

#### Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante d'Candesartan Krka et de diurétiques hyperkaliémifiants, de suppléments de potassium et de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple l'héparine, le co-trimoxazole, également connu comme triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut entraîner une élévation de la kaliémie chez les patients hypertendus. La surveillance de la kaliémie devra être réalisée si nécessaire.

Une hyperkaliémie peut survenir chez les patients insuffisants cardiaques traités par Candesartan Krka. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée. L'association d'un IEC, d'un diurétique hyperkaliémifiant (par exemple la spironolactone) et d'Candesartan Krka n'est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques éventuels.

#### En général

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par d'autres médicaments agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou rarement à une insuffisance rénale aiguë. Des effets similaires ne peuvent être exclus avec les ARAII. Comme avec les autres médicaments antihypertenseurs, une chute excessive de la pression artérielle chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébro-vasculaire ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 6 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'effet antihypertenseur du candésartan peut être renforcé par d'autres médicaments ayant des propriétés antihypertensives, qu'ils soient prescrits comme antihypertenseurs ou pour d'autres indications.

#### Grossesse

Les ARAII ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

#### Angioœdème intestinal

Des angioœdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II y compris candésartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioœdème intestinal est diagnostiqué, candésartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

#### Population pédiatrique

##### Utilisation dans la population pédiatrique, y compris les patients présentant une insuffisance rénale

Candesartan Krka n'a pas été étudié chez les enfants présentant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.2).

Chez les enfants présentant une possible déplétion volumique intravasculaire (ex., les patients traités avec des diurétiques, particulièrement ceux présentant un trouble de la fonction rénale), le traitement avec Candesartan Krka devra être initié sous étroite surveillance médicale et une dose initiale plus faible devra être envisagée (voir rubrique 4.2).

Chez les patientes, après l'apparition des premières menstruations, l'éventualité d'une grossesse devra être évaluée de manière régulière. Une information appropriée devra être donnée et/ou des actions devront être prises pour prévenir le risque d'exposition pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### *Lactose*

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### *Sodium*

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 7 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les composants ayant été évalués dans les études de pharmacocinétique clinique incluent, la warfarine, la digoxine, des contraceptifs oraux (éthynylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide, lanifédipine et l'énalapril. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec ces médicaments n'a été identifiée.

L'utilisation concomitante de diurétiques hyperkaliémiants, de suppléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments (par exemple l'héparine) peuvent augmenter les taux de potassium. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée le cas échéant (voir rubrique 4.4).

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été observées au cours de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Un effet similaire peut survenir avec les ARAII. L'utilisation du candésartan et du lithium n'est pas recommandée. Si l'association est indispensable, une surveillance attentive des taux sériques de lithium est recommandée.

Lorsque des ARAII sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (c'est-à-dire des inhibiteurs sélectifs de la COX 2, de l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et des AINS non sélectifs), l'effet antihypertenseur peut être atténué.

Comme pour les IEC, l'utilisation concomitante d'ARAI et d'AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être utilisée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez les adultes.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### *Grossesse*

L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contreindiquée au 2ème et 3ème trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
---

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 8 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant le risque d'utilisation des ARAII, cependant un risque similaire aux IEC peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Allaitement*

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation d'Candesartan Krka au cours de l'allaitement, Candesartan Krka est déconseillé; il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, en particulier chez le nouveau-né ou le prématuré.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du candésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue au cours du traitement avec Candesartan Krka doit être prise en compte.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Traitement de l'hypertension artérielle

Dans les essais cliniques contrôlés, les événements indésirables ont été transitoires et d'intensité légère. La fréquence globale des événements indésirables n'a été corrélée ni à la posologie ni à l'âge. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables sous candésartan cilexétel (3,1%) ou placebo (3,2%).

Dans une analyse groupée de données d'essais cliniques menée chez des patients hypertendus, les effets indésirables avec le candésartan cilexétel ont été définis par une incidence d'événements supérieure d'au moins 1% à celle observée avec un placebo. Selon cette définition, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les étourdissements/vertiges, les céphalées et les infections respiratoires.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation.

Les fréquences utilisées dans les tableaux de la rubrique 4.8 sont les suivantes:

- très fréquent ( $\geq 1/10$ ),
- fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ),
- peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ),
- rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ),
- très rare ( $< 1/10\ 000$ ),
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 9 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection respiratoire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissement/vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastrointestinales	Très rare	Nausées, angioœdème intestinal
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Angioœdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculosquelettiques, des tissus conjonctif	Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risqué (voir rubrique 4.4)

#### *Biologie*

En général, l'administration d'Candesartan Krka n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des données biologiques usuelles. Comme pour d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, de légères baisses de l'hémoglobine ont été observées lors d'une utilisation prolongée. Aucune surveillance régulière des paramètres biologiques n'est généralement nécessaire pour les patients recevant Candesartan Krka. Toutefois, chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité du candésartan cilexétel a été suivie chez 255 enfants et adolescents hypertendus, âgés de 6 à < 18 ans, au cours d'une étude clinique sur l'efficacité de 4 semaines et d'une étude en ouvert d'un an (voir rubrique 5.1). Dans presque toutes les différentes classes de système d'organes, la fréquence des événements indésirables chez les enfants est classée sous "fréquent/peu fréquent". Bien que la nature et la sévérité des événements indésirables soient similaires à celles des adultes (voir tableau cidessus), la fréquence de tous les événements indésirables est plus élevée chez les enfants et les adolescents, en particulier:

- Les céphalées, les sensations vertigineuses et les infections des voies respiratoires supérieures sont "très fréquentes" ( $\geq 1/10$ ) chez les enfants et "fréquentes" ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) chez les adultes.
- La toux est "très fréquente" ( $\geq 1/10$ ) chez les enfants et "très rare" ( $< 1/10\ 000$ ) chez les adultes.
- Le rash est "fréquent" ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) chez les enfants et "très rare" ( $< 1/10\ 000$ ) chez les adultes.
- L'hyperkaliémie, l'hyponatrémie et les anomalies de la fonction hépatique sont "peu fréquentes" ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) chez les enfants et "très rares" ( $< 1/10\ 000$ ) chez les adultes.
- Les arythmies sinusales, les nasopharyngites, la fièvre sont "fréquentes" ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et les douleurs oropharyngées sont "très fréquentes" ( $\geq 1/10$ ) chez les enfants mais aucun de ces effets indésirables n'a été rapporté chez les adultes. Cependant, ceux-ci sont temporaires et correspondent à des maladies répandues chez les enfants.

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 10 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Le profil de sécurité global pour le candésartan cilexétel chez les patients pédiatriques ne diffère pas significativement de celui des adultes.

#### Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le profil des événements indésirables d'Candesartan Krka chez les patients insuffisants cardiaques était cohérent avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients. Dans le programme clinique CHARM, comparant Candesartan Krka à des doses allant jusqu'à 32 mg (n=3 803) à un placebo (n=3 796), 21,0% des patients du groupe candésartan cilexétel et 16,1% des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale. Ces événements sont plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans, les diabétiques, ou les sujets ayant reçu d'autres traitements qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier les IEC et/ou la spironolactone.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation.

<b>Classe de système d'organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperkaliémie
	Très rare	Hyponatrémie
Affections du système nerveux	Très rare	Étourdissement, céphalées
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
Affections gastrointestinales	Très rare	Nausées, œdème intestinal
Affections hépatobiliaires	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculosquelettiques, des tissus conjonctifs	Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)

#### *Biologie*

L'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale sont fréquentes chez les patients traités par Candesartan Krka pour une insuffisance cardiaque. Une surveillance périodique des taux sériques de créatinine et de potassium est recommandée (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 11 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Les manifestations attendues d'un surdosage sont une hypotension symptomatique et des vertiges, en rapport avec l'activité pharmacologique. Les rapports de cas individuels de surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétel) indiquent que les patients se sont rétablis sans incident particulier.

### Conduite à tenir

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être instauré et les signes vitaux doivent être surveillés. Le patient doit être placé en position allongée, les jambes surélevées. Si cela n'est pas suffisant, le volume plasmatique doit être augmenté en perfusant par exemple une solution saline isotonique. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.

Le candésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, code ATC C09CA06.

### Mécanisme d'action

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénineangiotensine-aldostérone qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et d'autres affections cardiovasculaires. Elle participe également à la pathogénèse de l'hypertrophie et des dommages des organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'homéostasie hydro-sodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT1).

### Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexétel est une prodrogue adaptée à la prise orale. Il est rapidement transformé, après administration orale, en candésartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastrointestinale. Le candésartan est un ARAII, sélectif des récepteurs AT1, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candésartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Il n'y a aucun effet sur l'enzyme de conversion, et n'entraîne aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients traités par candésartan cilexétel. Le candésartan n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardio-vasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT1) se traduit par une augmentation dosedépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

### Efficacité et sécurité clinique

#### Hypertension artérielle

Dans l'hypertension artérielle, le candésartan entraîne une réduction dosedépendante prolongée de la pression artérielle. L'activité antihypertensive est due à la diminution des résistances périphériques

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 12 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

systémiques, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'hypotension importante ou exagérée après administration de la première dose ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

Après administration d'une dose unique de candésartan cilexétel, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle, quelle que soit la dose, est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé. Selon une méta-analyse, l'effet additif moyen d'une augmentation de la dose de 16 mg à 32 mg une fois par jour est faible. En tenant compte de la variabilité interindividuelle, un effet supérieur à la moyenne est à prévoir chez certains patients. Administré une fois par jour, le candésartan cilexétel entraîne une réduction efficace et régulière de la pression artérielle sur 24 heures avec peu d'écart entre les effets maximum et minimum dans l'intervalle de doses. L'effet antihypertenseur et la tolérance du candésartan et du losartan ont été comparés dans deux études randomisées en double aveugle, incluant un total de 1 268 patients présentant une hypertension légère à modérée. La réduction de la pression artérielle au nadir (systolique/diastolique) a été de 13,1/10,5 mmHg avec le candésartan cilexétel 32 mg une fois par jour et de 10,0/8,7 mmHg avec le losartan potassique 100 mg une fois par jour (différence de réduction de la pression artérielle de 3,1/1,8 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ). Lorsque le candésartan cilexétel est associé à l'hydrochlorothiazide, les effets hypotenseurs sont additifs. Une augmentation de l'effet antihypertenseur est également observée lorsque le candésartan cilexétel est associé à l'amlodipine ou à la fêlodipine.

Les médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone ont un effet antihypertenseur moins prononcé chez les patients noirs (généralement une population à rénine basse) que chez les patients non noirs. C'est également le cas pour le candésartan. Dans un essai clinique en ouvert de 5 156 patients souffrant d'hypertension diastolique, la réduction de la pression artérielle pendant un traitement par candésartan a été significativement plus faible chez les patients noirs que chez les patients non noirs (14,4/10,3 mmHg contre 19,0/12,7 mmHg,  $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$ ).

Le candésartan augmente le flux sanguin rénal et maintient ou augmente le taux de filtration glomérulaire tandis que la résistance vasculaire rénale et la fraction de filtration sont diminuées. Dans un essai clinique de 3 mois chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2 et de microalbuminurie, le traitement antihypertenseur par candésartan cilexétel a réduit la sécrétion urinaire d'albumine (rapport albumine/créatinine, moyenne de 30%, intervalle de confiance (IC) à 95% de 15 à 42%). Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'effet du candésartan sur l'évolution de la néphropathie diabétique.

Les effets du candésartan cilexétel 8 mg à 16 mg (dose moyenne de 12 mg), une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire ont été évalués dans un essai clinique randomisé de 4 937 patients âgés (de 70 à 89 ans; 21% âgés de 80 ans ou plus) présentant une hypertension légère à modérée qui ont été suivis pendant une durée moyenne de 3,7 ans (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Les patients recevaient du candésartan cilexétel ou un placebo en addition à un autre traitement antihypertenseur si nécessaire. La pression artérielle a été réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan, et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le critère principal d'évaluation (mortalité cardio-vasculaire, accident vasculaire cérébral non mortel et infarctus du myocarde non mortel). 26,7 événements pour 1 000 patients-années ont été mis en évidence dans le groupe candésartan contre 30,0 événements pour 1 000 patients-années dans le groupe témoin (risque relatif 0,89, IC à 95% de 0,75 à 1,06,  $p = 0,19$ ).

#### Population pédiatrique - Hypertension

Les effets antihypertenseurs du candésartan ont été évalués chez les enfants hypertendus âgés de 1 à < 6 ans et de 6 ans à < 17 ans dans deux études randomisées par séries de doses, en double-aveugle, multicentriques, pendant 4 semaines.

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 13 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans, 93 patients, dont 74% présentant une affection rénale, ont été randomisés afin de recevoir une suspension orale de candésartan cilexétel à la dose de 0,05, 0,20 ou 0,40 mg/kg une fois par jour. La principale méthode d'analyse était la mesure de la variation de pression artérielle systolique (PAS) en fonction de la dose. La pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) ont diminué de 6,0/5,2 à 12,0/11,1 mmHg par rapport à la mesure initiale pour les 3 doses de candésartan cilexétel. Cependant, puisqu'il n'y avait pas de groupe placebo, la véritable ampleur de l'effet sur la pression artérielle reste incertaine, ce qui rend difficile une évaluation concluante du rapport bénéfice-risque dans ce groupe d'âge.

Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, 240 patients ont été randomisés afin de recevoir soit un placebo soit une faible, moyenne ou forte dose de candésartan cilexétel suivant le ratio 1: 2: 2: 2. Chez les enfants dont le poids était inférieur à 50 kg, les doses de candésartan cilexétel étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants dont le poids était supérieur à 50 kg, les doses de candésartan cilexétel étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Le candésartan, aux doses regroupées, a réduit la PAS en position assise de 10,2 mmHg ( $p < 0,0001$ ) et la PAD en position assise de 6,6 mmHg ( $p = 0,0029$ ), à partir de la valeur initiale. Dans le groupe placebo, une réduction a également été notée, de 3,7 mmHg pour la PAS en position assise ( $p = 0,0074$ ) et de 1,80 mmHg pour la PAD en position assise ( $p = 0,0992$ ) à partir de la valeur initiale. Malgré l'effet placebo notable, toutes les doses individuelles de candésartan (et toutes les doses regroupées) étaient significativement supérieures au placebo. La réponse maximale de réduction de la pression artérielle chez les enfants de moins et de plus de 50 kg a été atteinte respectivement avec des doses de 8 mg et 16 mg, et l'effet a atteint un plateau après celles-ci.

Parmi les enfants enrôlés dans l'étude, 47% étaient des patients noirs et 29% étaient de sexe féminin; l'âge moyen +/- écart-type était de 12,9 +/- 2,6 ans.

Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, il y avait une tendance à un effet moindre sur la pression artérielle chez les patients noirs par rapport aux autres patients.

#### Insuffisance cardiaque

Le traitement par candésartan cilexétel réduit la mortalité cardio-vasculaire et les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque et améliore les symptômes des patients présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche, comme démontré dans le programme d'études CHARM (Candesartan in Heart failure -Assessment of Reduction in Mortality and morbidity). Ce programme d'essais en double aveugle, contrôlés versus placebo conduit chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) de classe fonctionnelle II à IV de la NYHA était constitué de trois études distinctes: CHARM-Alternative (n=2 028) chez des patients ayant une FEVG  $\leq 40\%$  non traités par IEC en raison d'une intolérance (essentiellement en raison de la toux, 72%), CHARM-Added (n=2 548) chez des patients ayant une FEVG  $\leq 40\%$  traités par IEC et CHARM-Preserved (n=3 023) chez des patients ayant une FEVG  $> 40\%$ . Les patients bénéficiant d'un traitement optimal de leur ICC au début de l'étude ont été randomisés pour recevoir un placebo ou du candésartan cilexétel (dose allant de 4 mg ou 8 mg une fois par jour jusqu'à 32 mg une fois par jour ou jusqu'à la plus forte dose tolérée, dose moyenne de 24 mg) et ont été suivis pendant une durée médiane de 37,7 mois. Après 6 mois de traitement, 63% des patients qui prenaient toujours du candésartan cilexétel (89%) recevaient la dose cible de 32 mg.

Dans l'étude CHARM-Alternative, le critère principal composite de mortalité cardio-vasculaire ou première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, risque relatif RR 0,77 (IC 95% de 0,67 à 0,89,  $p < 0,001$ ). Ceci correspond à une diminution du risque relatif de 23%. Le critère principal est survenu chez 33% des patients sous candésartan (IC à 95% de 30,1 à 36,0) et 40% des patients sous placebo (IC à 95% de 37,0 à 43,1), la différence absolue était de 7,0% (IC à 95% de 11,2 à 2,8). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 14 patients ont dû être traités pendant la durée de

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

l'étude. Le critère composite de mortalité toutes causes ou première hospitalisation pour ICC était significativement réduit avec le candésartan, RR 0,80 (IC 95% de 0,70 à 0,92, p=0,001). Le critère principal est survenu chez 36,6% des patients sous candésartan (IC à 95% de 33,7 à 39,7) et 42,7% des patients sous placebo (IC à 95% de 39,6 à 45,8), la différence absolue était de 6,0% (IC à 95% de 10,3 à 1,8). Les deux composantes de ces critères d'évaluation composite, mortalité et morbidité (hospitalisation pour ICC) ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexétel a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (p=0,008). Dans l'étude CHARM-Added, le critère principal composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC était significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, RR 0,85 (IC à 95% de 0,75 à 0,96, p=0,011). Ceci correspond à une diminution du risque relatif de 15%. Le critère principal est survenu chez 37,9% des patients sous candésartan (IC à 95% de 35,2 à 40,6) et 42,3% des patients sous placebo (IC à 95% de 39,6 à 45,1), la différence absolue était de 4,4% (IC à 95% de 8,2 à 0,6). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 23 patients devaient être traités pendant la durée de l'étude. Le critère composite de mortalité toutes causes ou première hospitalisation pour ICC était également significativement réduit avec le candésartan, RR 0,87 (IC à 95% 0,78 à 0,98, p=0,021). Le critère principal est survenu chez 42,2% des patients sous candésartan (IC à 95% de 39,5 à 45,0) et 46,1% des patients sous placebo (IC à 95% de 43,4 à 48,9), la différence absolue était de 3,9% (IC à 95% de 7,8 à 0,1). Les deux composantes de ces critères d'évaluation composite, mortalité et morbidité, ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexétel a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (p=0,020).

Dans l'étude CHARM-Preserved, aucune réduction statistiquement significative n'a été obtenue pour le critère principal composite de mortalité cardio-vasculaire ou première hospitalisation pour ICC, RR 0,89 (IC95% 0,77-1,03, p=0,118). La mortalité toutes causes n'était pas statistiquement significative lorsqu'elle a été analysée séparément dans chacune des trois études CHARM. Toutefois, la mortalité toutes causes a également été évaluée en regroupant les populations: CHARM-Alternative et CHARM-Added, RR 0,88 (IC95% 0,79-0,98, p=0,018) ainsi que dans les trois études, RR 0,91 (IC95% 0,83-1,00, p=0,055).

Les effets bénéfiques du candésartan ont été observés quels que soient l'âge, le sexe et la nature des traitements associés. Le candésartan a par ailleurs été efficace chez les patients prenant à la fois des bêta-bloquants et des IEC, et le bénéfice a été obtenu que les IEC aient été pris à la dose cible recommandée ou non.

Chez les patients présentant une ICC et une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche, FEVG  $\leq$  40%), le candésartan diminue les résistances vasculaires systémiques et la pression capillaire pulmonaire, augmente l'activité rénine plasmatique et la concentration de l'angiotensine II et diminue le taux d'aldostérone.

#### Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 15 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption et distribution

Après administration orale, le candésartan cilexétel est transformé en candésartan, la substance active. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40% après l'administration orale d'une solution de candésartan cilexétel. La biodisponibilité relative de la forme comprimé par rapport à celle de la même solution orale est d'environ 34% avec une très faible variabilité. La biodisponibilité absolue estimée du comprimé est donc de 14%. La concentration sérique maximale moyenne ( $C_{max}$ ) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée dans la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous courbe (AUC) des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps n'est pas significativement modifiée par la prise de repas. Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 99%). Le volume de distribution apparent du candésartan est de 0,1 l/kg.

La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.

### Biotransformation et élimination

Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée par voies urinaire et biliaire et il est faiblement éliminé par métabolisme hépatique – (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles montrent qu'il n'y a pas d'effet sur le CYP2C9 ni sur le CYP3A4. Selon les données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P450. Sa demi-vie terminale est d'environ 9 heures. Il n'y a pas d'accumulation lors d'administrations répétées.

La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après une dose orale de candésartan cilexétel marqué au C14, environ 26% de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif tandis qu'environ 56% de la dose est retrouvée dans les fèces sous forme de candésartan et 10% sous forme de métabolite inactif.

### Pharmacocinétique dans les populations particulières

Chez les patients âgés (de plus de 65 ans) la  $C_{max}$  et l'AUC du candésartan sont augmentées respectivement d'environ 50% et 80% comparativement à celles des sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence d'événements indésirables sont similaires après l'administration d'une dose donnée d'Candesartan Krka chez les patients jeunes et les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la  $C_{max}$  et l'AUC du candésartan augmentent après administration répétée d'environ 50% et 70% respectivement, mais la demi-vie d'élimination  $t_{1/2}$  n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale.

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 16 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les modifications correspondantes chez les patients en insuffisance rénale sévère sont d'environ 50% et 110% respectivement. La  $t_{1/2}$  terminale du candésartan est approximativement doublée chez les patients en insuffisance rénale sévère. L'AUC du candésartan des patients hémodialysés est similaire à celle des patients en insuffisance rénale sévère.

Dans deux études, incluant toutes les deux des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de l'AUC moyenne du candésartan d'approximativement 20% pour une étude et de 80% pour l'autre étude a été mise en évidence (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

#### *Population pédiatrique*

Les propriétés pharmacocinétiques du candésartan ont été évaluées chez les enfants hypertendus âgés de 1 à < 6 ans et ceux âgés de 6 à < 17 ans dans deux études de pharmacocinétique à dose unique.

Chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans, 10 enfants pesant entre 10 et < 25 kg ont reçu une dose unique de 0,2 mg/kg de candésartan sous forme de suspension orale. Aucune corrélation n'a été relevée pour la  $C_{max}$  et l'ASC avec l'âge ou le poids. Aucune donnée sur la clairance n'a été collectée; de ce fait, la possibilité d'une corrélation entre la clairance et le poids/âge dans cette population n'est pas connue.

Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, 22 enfants ont reçu une dose unique de 16 mg de candésartan sous forme de comprimé. Aucune corrélation n'a été relevée pour la  $C_{max}$  et l'ASC avec l'âge. Cependant, le poids semble être corrélé de façon significative avec la  $C_{max}$  ( $p=0,012$ ) et l'ASC ( $p=0,011$ ). Aucune donnée sur la clairance n'a été collectée; de ce fait, la possibilité d'une corrélation entre la clairance et le poids/âge dans cette population n'est pas connue.

L'exposition chez les enfants âgés de plus de 6 ans a été similaire à celle des adultes pour une même dose.

La pharmacocinétique du candésartan cilxétel n'a pas été évaluée chez les patients pédiatriques de moins de 1 an.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune preuve de toxicité systémique ou des organes cibles anormale n'a été observée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan a eu des effets sur les reins et sur les paramètres érythrocytaires à des doses élevées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Le candésartan a entraîné une réduction des paramètres de la lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine, hématoците). Les effets sur les reins (notamment néphrite interstitielle, distension tubulaire, tubules basophiles; hausse des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) provoqués par le candésartan pourraient être secondaires à l'effet hypotenseur conduisant à des altérations de la perfusion rénale. De plus, le candésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. Ces modifications ont été considérées comme étant induites par l'action pharmacologique du candésartan. Pour les doses thérapeutiques de candésartan chez l'homme, l'hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas pertinente.

Lors d'études précliniques chez des rats nouveau-nés et juvéniles non hypertendus, le candésartan a entraîné une réduction du poids corporel et cardiaque. Tout comme chez les animaux adultes, ces effets sont considérés comme résultant de l'action pharmacologique du candésartan. A la dose la plus faible de 10 mg/kg, l'exposition au candésartan était 12 à 78 fois supérieure aux taux retrouvés chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans ayant reçu du candésartan cilxétel à une dose de 0,2 mg/kg et 7 à 54 fois supérieure à ceux retrouvés chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans ayant reçu du candésartan cilxétel à une dose de 16 mg. Comme aucune dose sans effet observé n'a été identifiée dans ces

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 17 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

études, la marge de sécurité pour les effets sur le poids du cœur et la pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Une foetotoxicité a été observée en fin de grossesse (voir rubrique 4.6).

Les données issues de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan n'exerce aucune activité mutagène ou clastogène dans des conditions d'utilisation clinique.

Il n'y a eu aucune preuve de carcinogénicité.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle critique dans le développement du rein *in utero*. Il a été démontré que l'inhibition de ce système entraînait un développement anormal du rein chez les très jeunes souris. L'administration de médicaments agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peut altérer le développement normal du rein. De ce fait, les enfants de moins de 1 an ne doivent pas recevoir candésartan (voir rubrique 4.3).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté  
Amidon de maïs  
Dibutylsébacate  
Laurylsulphate de sodium  
Hydroxypropylcellulose  
Carmellose calcique  
Stéarate de magnésium  
Oxyde de fer (E172) - comprimés de 8 mg, 16 mg et 32 mg

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

2 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC - Aluminium).

Candesartan Krka 4 mg, 8 mg et 16 mg comprimés:  
Pilulier en plastique polyéthylène (HDPE) avec une fermeture inviolable en polypropylène (PP): 250 comprimés, dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

PI_Text088111 2	- Updated:	Page 18 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE416376	Candesartan Krka 4 mg comprimés (plaquettes)
BE585182	Candesartan Krka 4 mg comprimés (pilulier en plastique polyéthylène (HDPE))
BE416385	Candesartan Krka 8 mg comprimés (plaquettes)
BE585191	Candesartan Krka 8 mg comprimés (pilulier en plastique polyéthylène (HDPE))
BE416394	Candesartan Krka 16 mg comprimés (plaquettes)
BE585200	Candesartan Krka 16 mg comprimés (pilulier en plastique polyéthylène (HDPE))
BE416403	Candesartan Krka 32 mg comprimés (plaquettes)

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 09/02/2012

Date de dernier renouvellement: 28/12/2017

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 08/2025