

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Candesartan Teva 8 mg comprimés
Candesartan Teva 16 mg comprimés
Candesartan Teva 32 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 8 mg de candésartan cilexétel.
Chaque comprimé contient 16 mg de candésartan cilexétel.
Chaque comprimé contient 32 mg de candésartan cilexétel.

Excipients à effet notoire :

Comprimé de 8 mg : chaque comprimé contient 43,725 mg de lactose monohydraté
Comprimé de 16 mg : chaque comprimé contient 87,45 mg de lactose monohydraté
Comprimé de 32 mg : chaque comprimé contient 174,90 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Candesartan Teva 8 mg comprimés

Comprimé rose, en forme de capsule, ayant une longueur de 7,7 mm et une largeur de 3,5 mm, avec une barre de cassure sur les deux faces. Une face du comprimé porte "C | 8". L'autre face du comprimé porte les inscriptions "8 | C". Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Candesartan Teva 16 mg comprimés

Comprimé rose, en forme de capsule, ayant une longueur de 9,7 mm et une largeur de 4,3 mm, avec une barre de cassure sur une face. Une face du comprimé porte le nombre "16". L'autre face du comprimé porte une barre de cassure et les inscriptions "C | C". Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Candesartan Teva 32 mg comprimés

Comprimé rose, en forme de capsule, ayant une longueur de 12,2 mm et une largeur de 5,4 mm, avec une barre de cassure sur une face. Une face du comprimé porte le nombre "32". L'autre face du comprimé porte une barre de cassure et les inscriptions "C | C". Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Candesartan Teva est indiqué dans :

- Le traitement de l'hypertension artérielle primaire chez les adultes.
- Le traitement des patients adultes ayant une insuffisance cardiaque et une altération de la fonction systolique du ventricule gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche $\leq 40\%$), en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou comme thérapie complémentaire

des IEC chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique, malgré un traitement optimal et les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) ne sont pas tolérés (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie en cas d'hypertension

La dose initiale recommandée et la dose d'entretien habituelle de Candesartan Teva sont de 8 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est généralement atteint dans les 4 semaines suivant le début du traitement. Chez certains patients dont la tension artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate, la dose peut être augmentée à 16 mg une fois par jour, avec un maximum de 32 mg une fois par jour.

Adapter la thérapie en fonction de la réponse tensionnelle. Candesartan Teva peut également s'administrer avec d'autres agents antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). On a constaté que l'ajout d'hydrochlorothiazide induit un effet antihypertenseur additif avec diverses doses de Candesartan Teva.

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les personnes âgées.

Patients ayant une déplétion du volume intravasculaire

Chez les patients à risque de développer une hypotension, tels que les patients ayant une éventuelle déplétion volémique, on peut envisager l'administration d'une dose initiale de 4 mg (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

La dose initiale est de 4 mg chez les patients ayant une insuffisance rénale, y compris les patients sous hémodialyse. Titrer la dose en fonction de la réponse. L'expérience est limitée chez les patients ayant une insuffisance rénale très sévère ou de stade terminal (clairance de la créatinine < 15 ml/min) (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Il est recommandé d'administrer une dose initiale de 4 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse.

Candesartan Teva est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Patients de race noire

L'effet antihypertenseur du candésartan est un peu moins prononcé chez les patients de race noire que chez ceux appartenant aux autres races. Par conséquent, l'augmentation progressive de la dose de Candesartan Teva et un traitement concomitant peuvent s'avérer plus souvent nécessaires pour obtenir le contrôle de la tension artérielle chez les patients de race noire que chez les patients appartenant aux autres races (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.

- Chez les patients ayant un poids < 50 kg : Chez les patients dont la tension artérielle n'est pas correctement maîtrisée, la dose peut être augmentée à maximum 8 mg une fois par jour.
- Chez les patients ayant un poids ≥ 50 kg : Chez les patients dont la tension artérielle n'est pas correctement maîtrisée, 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).

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

La plupart du temps, l'effet antihypertenseur s'obtient en 4 semaines.

Chez les enfants ayant une éventuelle déplétion du volume intravasculaire (p. ex. patients traités par des diurétiques, en particulier ceux ayant une altération de la fonction rénale), instaurer le traitement par candésartan sous surveillance médicale étroite et envisager l'utilisation d'une dose initiale plus faible que la dose initiale standard indiquée ci-dessus (voir rubrique 4.4).

Le candésartan n'a pas été étudié chez les enfants ayant une vitesse de filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min /1,73 m² (voir rubrique 4.4).

Patients pédiatriques de race noire

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins marqué chez les patients de race noire que chez les patients appartenant aux autres races (voir rubrique 5.1).

Enfants âgés de moins de 6 ans

- La sécurité et l'efficacité du candésartan n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation ne peut être émise concernant la posologie à utiliser chez ces patients.
- Le candésartan est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir rubrique 4.3).

Posologie en cas d'insuffisance cardiaque

La dose initiale habituelle recommandée de Candesartan Teva est de 4 mg une fois par jour. L'augmentation progressive de la posologie en vue d'atteindre la dose cible de 32 mg une fois par jour (dose maximale) ou la dose maximale tolérée s'effectue en doublant la dose en respectant des intervalles de minimum 2 semaines (voir rubrique 4.4). L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale, y compris une surveillance des taux sériques de créatinine et de potassium. Candesartan Teva peut s'administrer avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque, y compris les IECA, les bêtabloquants, les diurétiques et les digitaliques ou une association de ces médicaments. Candesartan Teva peut être administré en association à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique, malgré un traitement type optimal lorsque les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) ne sont pas tolérés. L'association d'un IECA, d'un diurétique d'épargne potassique et de Candesartan Teva est déconseillée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation soigneuse du rapport risques/bénéfices (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Populations particulières de patients

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les patients âgés ni chez les patients ayant une déplétion du volume intravasculaire, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Candesartan Teva chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Prendre Candesartan Teva une fois par jour, avec ou sans aliments.

La biodisponibilité du candésartan n'est pas influencée par la prise de nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.

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

L'association de Candesartan Teva 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 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

Comme c'est le cas avec d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, on peut s'attendre à des modifications de la fonction rénale chez les patients sensibles traités par candésartan cilexétel.

Si l'on utilise Candesartan Teva chez des patients hypertendus ayant une insuffisance rénale, il est recommandé de contrôler régulièrement les taux sériques de potassium et de créatinine. L'expérience est limitée chez les patients ayant une insuffisance rénale très sévère ou de stade terminal (clairance de la créatinine < 15 ml/min). Chez ces patients, titrer soigneusement la dose de Candesartan Teva en surveillant étroitement la tension artérielle.

L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit inclure des contrôles périodiques de la fonction rénale, principalement chez les patients âgés de 75 ans et plus et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Pendant la titration de la dose de Candesartan Teva, il est recommandé de surveiller les taux sériques de créatinine et de potassium. Aucun patient ayant des taux sériques de créatinine > 265 µmol/l (> 3 mg/dl) n'a été inclus dans une étude clinique traitant de l'insuffisance cardiaque.

Population pédiatrique, y compris les patients présentant une insuffisance rénale

Candesartan Teva n'a pas été étudié chez les enfants présentant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m² (voir rubrique 4.2).

Traitement concomitant par un IECA en cas d'insuffisance cardiaque

Le risque d'effets indésirables, en particulier l'hypotension, l'hyperkaliémie et une fonction rénale réduite (y compris insuffisance rénale aiguë), peut augmenter si l'on associe Candesartan Teva avec un IECA. Une association triple d'un IECA, un antagoniste de l'aldostérone et le candésartan n'est pas non plus recommandée. L'utilisation de ces associations devrait se faire sous supervision d'un spécialiste et doit faire l'objet d'un contrôle régulier et attentif de la fonction rénale, des électrolytes et la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Hémodialyse

Pendant la dialyse, la tension artérielle peut être particulièrement sensible à un blocage des récepteurs AT₁, suite à une réduction du volume plasmatique et à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Chez les patients sous hémodialyse, il faut donc titrer soigneusement la dose de Candesartan Teva en contrôlant étroitement la tension artérielle.

Sténose de l'artère rénale

Les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), peuvent induire une augmentation des taux sanguins d'urée et des taux sériques de créatinine chez les patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère d'un rein unique.

Transplantation rénale

L'expérience clinique concernant l'utilisation de Candesartan Teva chez les patients ayant subi une transplantation rénale est limitée.

Hypotension

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une hypotension peut survenir pendant le traitement par Candesartan Teva. Cet effet peut également survenir chez les patients hypertendus ayant une déplétion du volume intravasculaire, tels que les patients recevant des doses élevées de diurétiques. La prudence est de rigueur au début de la thérapie et il faut tenter de corriger l'hypovolémie.

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 Teva devra être initié sous étroite surveillance médicale et une dose initiale plus faible devra être envisagée (voir rubrique 4.2).

Anesthésie et chirurgie

Chez les patients traités par des antagonistes de l'angiotensine II, une hypotension peut survenir pendant une anesthésie et une intervention chirurgicale suite à un blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. Très rarement, l'hypotension peut être si sévère que l'utilisation de liquides intraveineux et/ou de vasopresseurs s'avère nécessaire.

Sténose des valves aortique et mitrale (cardiomyopathie hypertrophique obstructive)

Comme c'est le cas avec d'autres vasodilatateurs, il est nécessaire d'être particulièrement prudent chez les patients souffrant d'une sténose de la valve aortique ou mitrale significative du point de vue hémodynamique, ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'utilisation de Candesartan Teva est donc déconseillée dans cette population.

Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante de Candesartan Teva avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des substituts sodés contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (p. ex. héparine, le co-trimoxazole, également connu comme triméthoprime/sulfaméthoxazole), peut donner lieu à une augmentation des taux sériques de potassium chez les patients hypertendus. Surveiller la kaliémie de manière adéquate.

Une hyperkaliémie peut survenir chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par Candesartan Teva. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques de potassium. L'association d'un IECA, d'un diurétique d'épargne potassique (p. ex. spironolactone) et de Candesartan Teva est déconseillée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation soigneuse du rapport risques/bénéfices.

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 d'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.

Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le 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 angioedème intestinal est diagnostiqué, le candésartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Mise en garde générale

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent principalement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. patients ayant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, incluant une sténose de l'artère rénale), le traitement par d'autres médicaments agissant sur ce système a été associé à la survenue d'une hypotension aiguë, d'une azotémie, d'une oligurie ou, rarement, d'une insuffisance rénale aiguë. Il est impossible d'exclure la possibilité d'effets similaires avec les ARAII. Comme c'est le cas avec tout médicament antihypertenseur, une réduction excessive de la tension artérielle peut donner lieu à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique ou d'une affection vasculaire cérébrale ischémique.

L'effet antihypertenseur du candésartan peut être augmenté par d'autres médicaments ayant des propriétés hypotensives, prescrits en tant qu'antihypertenseur ou pour d'autres indications.

Grossesse

Ne pas instaurer un traitement par ARAII pendant la grossesse. Sauf si l'on estime que la poursuite du traitement par ARAII est essentielle, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, arrêter immédiatement le traitement par ARAII et si nécessaire, instaurer une autre thérapie (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Chez les patientes ayant déjà leurs règles, vérifier régulièrement la présence d'une grossesse. Fournir à la patiente des informations adéquates et/ou prendre les mesures nécessaires pour prévenir le risque d'exposition pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Excipient(s)

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..

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

Les substances évaluées au cours des études cliniques de pharmacocinétique sont, entre autres, l'hydrochlorothiazide, la warfarine, la digoxine, les contraceptifs oraux (c.-à-d. éthinylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide, la nifédipine et l'énalapril. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été identifiée avec ces médicaments.

L'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts sodés contenant du potassium ou d'autres médicaments (p. ex. héparine, le co-trimoxazole, également connu comme triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut augmenter les taux de potassium. Surveiller la kaliémie de manière adéquate (voir rubrique 4.4).

En cas d'administration concomitante de lithium et d'IECA, des augmentations réversibles des taux sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées. Un effet similaire peut survenir avec les ARAII. L'utilisation concomitante de candésartan et de lithium est déconseillée. Si cette association s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement les taux sériques de lithium.

En cas d'administration concomitante d'ARAII avec des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (p. ex. inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir.

Comme c'est le cas avec les IECA, l'utilisation concomitante d'ARAII et d'AINS peut induire un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, dont une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation des taux sériques de potassium, principalement chez les patients ayant des antécédents d'altération de la fonction rénale. L'association doit s'administrer avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent recevoir une hydratation adéquate et il faut envisager un contrôle de la fonction rénale après le début du traitement concomitant, puis de manière périodique.

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 n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'ARAII est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'ARAII est contre-indiquée pendant les second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les résultats des études épidémiologiques ne permettent pas de tirer des conclusions concernant le risque d'effets tératogènes suite à l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ; il est néanmoins impossible d'exclure un risque légèrement accru. Même s'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée concernant le risque lié aux ARAII, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. Sauf si l'on estime nécessaire de poursuivre le traitement par ARAII, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, arrêter immédiatement le traitement par ARAII et si nécessaire, instaurer une autre thérapie.

On sait que l'exposition aux ARAII pendant les second et troisième trimestres de la grossesse peut induire une toxicité fœtale (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Lorsqu'une exposition aux ARAII s'est produite à partir du second trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne.

Les nouveau-nés issus d'une mère ayant pris des ARAII doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Vu qu'on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de Candesartan Teva pendant la période d'allaitement, son utilisation est déconseillée ; il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, surtout en cas d'allaitement d'un nouveau-né ou d'un enfant prématuré.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Tenir néanmoins compte du fait que des étourdissements ou une fatigue peuvent occasionnellement survenir pendant le traitement par Candesartan Teva.

4.8 Effets indésirables

Traitement de l'hypertension

Au cours d'études cliniques contrôlées, les effets indésirables étaient légers et transitoires. L'incidence globale des effets indésirables n'a montré aucun lien avec la dose ou l'âge. Le nombre de patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables était similaire avec le candésartan cilexétel (3,1 %) et le placebo (3,2 %).

Au cours d'une analyse de mise en commun des données des études cliniques, les effets indésirables mentionnés avec le candésartan cilexétel étaient définis sur base d'une incidence des effets indésirables du candésartan cilexétel au moins 1 % plus élevée par rapport à l'incidence observée avec le placebo. Selon cette définition, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des étourdissements/des vertiges, des céphalées et une infection respiratoire.

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 ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

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 gastro-intestinales	Très rare	Nausées, angioedème intestinal
	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	Angio-oedème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	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 risque (voir rubrique 4.4)

Tests biologiques

On n'observe généralement aucune modification cliniquement significative au niveau des paramètres biologiques standard avec Candesartan Teva. Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, de faibles réductions du taux d'hémoglobine ont été observées. Il n'est généralement pas nécessaire d'effectuer des contrôles de routine des tests biologiques chez les

patients recevant Candesartan Teva. Il est néanmoins recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques de potassium et de créatinine chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Population pédiatrique

La sécurité du candésartan cilexétel a été évaluée chez 255 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à < 18 ans, au cours d'une étude d'efficacité clinique de 4 semaines et d'une étude de 1 an réalisée en ouvert (voir rubrique 5.1). Au sein de presque toutes les classes de systèmes d'organes, les effets indésirables chez les enfants se situent dans les catégories de fréquence fréquent/peu fréquent. Alors que la nature et la sévérité des effets indésirables sont similaires à celles des effets indésirables observés chez les adultes (voir tableau ci-dessus), la fréquence de tous les effets indésirables est plus élevée chez les enfants et les adolescents, en particulier :

- Céphalées, étourdissements et infection des voies respiratoires supérieures surviennent très fréquemment chez les enfants ($\geq 1/10$) et fréquemment chez les adultes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).
- La toux survient très fréquemment chez les enfants ($\geq 1/10$) et très rarement chez les adultes ($< 1/10.000$).
- Eruption cutanée survient fréquemment chez les enfants ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et très rarement chez les adultes ($< 1/10.000$).
- Hyperkaliémie, hyponatrémie et altération de la fonction rénale chez les enfants surviennent peu fréquemment ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et très rarement chez les adultes ($< 1/10.000$).
- Des arythmies sinusales, une rhinopharyngite, une pyrexie sont des effets indésirables rapportés fréquemment chez les enfants ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), et une douleur oropharyngée très fréquemment ($\geq 1/10$) ; mais aucun de ces effets n'a été rapporté chez les adultes. Néanmoins, certains de ces effets indésirables correspondent à des symptômes de maladies temporaires et répandues durant l'enfance.

Le profil de sécurité global du candésartan cilexétel chez les patients pédiatriques ne diffère pas de manière significative du profil de sécurité des adultes.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque, le profil d'effets indésirables de Candesartan Teva correspondait à la pharmacologie du médicament et à l'état de santé des patients. Dans le programme d'études cliniques CHARM, où l'on comparait le candésartan à des posologies allant jusqu'à 32 mg (n = 3803) au placebo (n = 3796), 21,0 % des patients du groupe candésartan cilexétel et 16,1 % des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une hyperkaliémie, une hypotension et une insuffisance rénale. Ces effets indésirables étaient plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans, chez les diabétiques ou chez les sujets ayant reçu d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier un IECA et/ou la spironolactone.

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

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
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 respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, angioedème intestinal

	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	Angio-oedème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	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)

Tests biologiques

Une hyperkaliémie et une insuffisance rénale sont fréquentes chez les patients traités par Candesartan Teva pour l'indication d'insuffisance cardiaque. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques de créatinine et de potassium (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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Sur base des données pharmacologiques, un surdosage se manifestera principalement par une hypotension symptomatique et des étourdissements. Dans des cas individuels de surdosage (allant jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétel), le rétablissement des patients adultes s'effectuait sans problèmes.

Prise en charge

En cas d'hypotension symptomatique, instaurer un traitement symptomatique et surveiller les signes vitaux. Allonger le patient avec les jambes surélevées. En cas d'effet insuffisant, augmenter le volume plasmatique, par exemple en administrant une perfusion d'une solution saline isotonique. Si la prise de ces mesures s'avère insuffisante, on peut administrer des sympathicomimétiques. L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer le candésartan de l'organisme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone. Elle joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et d'autres affections cardiovasculaires. Elle joue également un rôle dans la pathogenèse de l'hypertrophie et de l'atteinte de l'organe-cible. Les principaux effets physiologiques de l'angiotensine II, tels que la

vasoconstriction, la stimulation de l'aldostérone, la régulation de l'homéostasie hydrosodée et la stimulation de la croissance cellulaire, sont régulés par l'intermédiaire des récepteurs de type 1 (AT₁).

Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexétil est un promédicament adapté à une administration par voie orale. Il est rapidement converti en la substance active, le candésartan, par hydrolyse de la fonction ester pendant l'absorption à partir du tube gastro-intestinal. Le candésartan est un ARAlI sélectif pour les récepteurs AT₁, caractérisé par une forte affinité et une dissociation lente à partir de ces récepteurs. Il n'exerce aucune activité agoniste.

Le candésartan n'inhibe pas l'ECA, l'enzyme transformant l'angiotensine I en angiotensine II et dégradant la bradykinine. Il n'existe aucun effet sur l'ECA ni aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P. Au cours des études cliniques contrôlées comparant le candésartan aux IECA, l'incidence de la toux était plus faible chez les patients traités par candésartan cilexétil. Le candésartan ne se lie pas aux récepteurs hormonaux ni aux canaux ioniques jouant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire, et il ne bloque pas ces récepteurs. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) induit une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II, ainsi qu'une réduction des concentrations plasmatiques d'aldostérone.

Efficacité et sécurité clinique

Hypertension

En cas d'hypertension, le candésartan induit une réduction dose-dépendante et prolongée de la tension artérielle. Cet abaissement de la tension artérielle est dû à la diminution de la résistance périphérique systémique induite par le candésartan, sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'existe aucun élément indiquant la survenue d'une hypotension sévère ou excessive suite à l'administration de la première dose ou d'un effet de rebond à l'arrêt du traitement.

Après l'administration d'une dose unique de candésartan cilexétil, l'effet antihypertenseur survient généralement endéans les 2 heures. En cas de traitement continu, la réduction de la tension artérielle s'obtient généralement en quatre semaines et se maintient en cas de traitement à long terme. Selon une méta-analyse, l'effet additionnel moyen d'une augmentation de dose, de 16 à 32 mg une fois par jour, était faible. Si l'on tient compte de la variabilité interindividuelle, il faut s'attendre à un effet moyen plus important chez certains patients. En cas d'administration uni-quotidienne, le candésartan fournit une réduction efficace et régulière de la tension artérielle sur une période de 24 heures, avec des différences minimales entre les effets maximal et minimal entre deux prises. L'effet antihypertenseur et la tolérance du candésartan et du losartan ont été comparés au cours de deux études randomisées, réalisées en double aveugle chez un total de 1 268 patients atteints d'une hypertension légère à modérée. La réduction de tension artérielle observée au moment où la tension artérielle est minimale (systolique/diastolique) était de 13,1/10,5 mmHg avec le candésartan cilexétil (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 tension artérielle : 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

En cas d'utilisation concomitante de candésartan cilexétil avec l'hydrochlorothiazide, les effets hypotenseurs des deux médicaments sont additifs. Une augmentation de l'effet antihypertenseur s'observe également en cas d'association de candésartan cilexétil avec l'amlodipine ou la félodipine.

Les médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone exercent un effet antihypertenseur moins prononcé chez les patients de race noire (population présentant généralement des taux faibles de rénine) par rapport aux patients appartenant aux autres races. C'est également le cas pour le candésartan. Au cours d'une étude clinique ouverte réalisée chez 5 156 patients atteints d'une hypertension diastolique, la réduction de la tension artérielle durant le traitement par candésartan

était significativement plus faible chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races (14,4/10,3 mmHg contre 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Le candésartan augmente la circulation rénale ; la filtration glomérulaire se maintient ou augmente, tandis que la résistance vasculaire rénale et la fraction de filtration diminuent. Au cours d'une étude de 3 mois réalisée chez des patients hypertendus ayant un diabète sucré de type II et une micro-albuminurie, le traitement antihypertenseur par candésartan cilexétel réduisait l'excrétion urinaire d'albumine (rapport albumine/créatinine moyen : 30 % ; intervalle de confiance à 95 % : 15-42 %). On ne dispose actuellement d'aucune donnée concernant l'effet du candésartan sur l'évolution vers la néphropathie diabétique.

Les effets d'une dose de 8 à 16 mg de candésartan cilexétel administrée une fois par jour (dose moyenne de 12 mg) sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont été évalués au cours d'une étude clinique randomisée réalisée chez 4937 patients âgés (70-89 ans ; 21 % âgés de 80 ans ou plus) atteints d'une hypertension légère à modérée (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Les patients ont reçu du candésartan cilexétel ou le placebo, avec, si nécessaire, un autre traitement antihypertenseur. La tension artérielle se réduisait de 166/90 mmHg à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan et de 167/90 mmHg à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant le critère d'évaluation primaire, les incidents cardiovasculaires sévères (mortalité cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral non fatal et infarctus du myocarde non fatal). On a observé 26,7 cas pour 1000 années-patients dans le groupe candésartan contre 30,0 cas pour 1000 années-patients dans le groupe témoin (risque relatif : 0,89 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,75 à 1,06 ; $p = 0,19$).

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.

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 ARAII 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.

Insuffisance cardiaque

Le traitement par candésartan cilexétel réduit la mortalité, diminue les hospitalisations consécutives à l'insuffisance cardiaque et améliore les symptômes chez les patients ayant une altération de la fonction systolique du ventricule gauche, comme on l'a démontré au cours du programme d'étude « Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) ».

Ce programme d'étude multinational, contrôlé par placebo et réalisé en double aveugle chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique (ICC) de classe fonctionnelle NYHA II à IV, consistait en trois études distinctes : CHARM-Alternative (n = 2 028), réalisée chez des patients ayant une FEVG $\leq$ 40 % et n'étant pas traités par un IECA en raison d'une intolérance (principalement en raison d'une toux, 72 %), CHARM-Added (n = 2 548), réalisée chez des patients ayant une FEVG $\leq$ 40 % et traités par un IECA, et CHARM-Preserved (n = 3 023), réalisée chez des patients ayant une FEVG $>$ 40 %. Les patients sous une thérapie optimale pour l'ICC au début de l'étude ont été randomisés pour recevoir le placebo ou le candésartan cilexétel (titration de 4 mg ou 8 mg une fois par jour jusqu'à 32 mg une fois par jour ou jusqu'à la dose maximale tolérée, dose moyenne de 24 mg). Ces patients ont été suivis pendant une durée médiane de 37,7 mois. Après 6 mois de traitement, 89 % des patients prenaient encore le candésartan cilexétel, dont 63 % à la dose cible de 32 mg.

Dans l'étude CHARM-Alternative, le critère d'évaluation composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation consécutive à l'ICC diminuait significativement avec le candésartan par rapport au placebo (hazard ratio (HR) : 0,77 ; IC à 95 % : 0,67-0,89 ; $p < 0,001$), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 23 %. 33,0 % des patients traités par candésartan (IC à 95 % : 30,1-36,0) et 40,0 % des patients sous placebo (IC à 95 % : 37,0-43,1) ont présenté ce critère d'évaluation, avec une différence absolue de 7,0 % (IC à 95 % : 11,2-2,8). Afin d'éviter qu'un seul patient ne décède d'un accident cardiovasculaire ou ne soit hospitalisé en raison de l'insuffisance cardiaque, il a été nécessaire de traiter quatorze patients pendant la durée de l'étude. Le critère d'évaluation composite de mortalité totale ou première hospitalisation consécutive à l'ICC était également significativement réduit avec le candésartan (HR 0,80 ; IC à 95 % : 0,70-0,92 ; $p = 0,001$). 36,6 % des patients traités par candésartan (IC à 95 % : 33,7-39,7) et 42,7 % des patients sous placebo (IC à 95 % : 39,6-45,8) ont présenté ce critère d'évaluation, avec une différence absolue de 6,0 % (IC à 95 % : 10,3-1,8). Tant la composante mortalité que la composante morbidité (hospitalisation consécutive à l'ICC) contribuaient aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexétel induisait une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA ($p = 0,008$).

Dans l'étude CHARM-Added, le critère d'évaluation composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation consécutive à l'ICC était significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo (HR 0,85 ; IC à 95 % : 0,75-0,96 ; $p = 0,011$), ce qui correspond à une réduction du risque relatif de 15 %. 37,9 % des patients traités par candésartan (IC à 95 % : 35,2-40,6) et 42,3 % des patients sous placebo (IC à 95 % : 39,6-45,1) ont présenté ce critère d'évaluation, avec une différence absolue de 4,4 % (IC à 95 % : 8,2-0,6). Afin d'éviter qu'un seul patient ne décède d'un accident cardiovasculaire ou ne soit hospitalisé en raison de l'insuffisance cardiaque, il a été nécessaire de traiter vingt-trois patients pendant la durée de l'étude. Le critère d'évaluation composite de mortalité totale ou première hospitalisation consécutive à l'ICC était également significativement réduit avec le candésartan (HR 0,87 ; IC à 95 % : 0,78-0,98 ; $p = 0,021$). 42,2 % des patients traités par candésartan (IC à 95 % : 39,5-45,0) et 46,1 % des patients sous placebo (IC à 95 % : 43,4-48,9) ont présenté ce critère d'évaluation, avec une différence absolue de 3,9 % (IC à 95 % : 7,8-0,1). Tant la composante mortalité que la composante morbidité contribuaient aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexétel induisait une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA ($p = 0,020$).

Dans l'étude CHARM-Preserved, le critère d'évaluation composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation consécutive à l'ICC n'était pas significativement réduit (HR 0,89 ; IC à 95 % : 0,77-1,03 ; $p = 0,118$).

Au cours des trois études CHARM réalisées séparément, la mortalité de toutes causes n'était pas statistiquement significative. La mortalité de toutes causes a néanmoins été évaluée dans les populations réunies des études CHARM-Alternative et CHARM-Added (HR 0,88 ; IC à 95 % : 0,79-0,98 ; $p = 0,018$) et dans l'ensemble des trois études (HR 0,91 ; IC à 95 % : 0,83-1,00 ; $p = 0,055$).

Les effets bénéfiques du candésartan étaient constants, indépendamment de l'âge, du sexe et des médicaments concomitants. Le candésartan était également efficace chez les patients utilisant

simultanément des bêtabloquants ou des IECA. Cet effet favorable s'obtenait indépendamment du fait que la dose d'IECA recommandée selon les directives en vigueur ait été prise ou non.

Chez les patients atteints d'ICC et ayant une altération de la fonction systolique du ventricule gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche, FEVG $\leq$ 40 %), le candésartan diminue la résistance vasculaire systémique et la pression capillaire pulmonaire, augmente l'activité de la rénine plasmatique et les concentrations d'angiotensine II, et réduit les taux d'aldostérone.

Population pédiatrique – Hypertension

Les effets antihypertenseurs du candésartan ont été évalués chez des enfants hypertendus âgés de < 6 ans et de 6 à < 17 ans, au cours de deux études de détermination de dose, d'une durée de 4 semaines, multicentriques, randomisées et réalisées en double aveugle.

93 enfants âgés de 1 à < 6 ans, dont 74 % présentaient une maladie rénale, ont été randomisés pour recevoir une dose orale de candésartan cilexétil en suspension buvable à raison de 0,05, 0,20 ou 0,40 mg/kg une fois par jour.

La principale méthode d'analyse consistait en l'analyse de la pente de la courbe de variation de la tension artérielle systolique (TAS) en fonction de la dose. La TAS et la tension artérielle diastolique (TAD) diminuaient de 6,0/5,2 à 12,0/11,1 mmHg par rapport à l'état initial, pour les trois doses de candésartan cilexétil. Néanmoins, en raison de l'absence d'un groupe placebo, l'ampleur réelle de l'effet sur la tension artérielle reste incertaine et il est alors difficile de tirer des conclusions en ce qui concerne l'évaluation du rapport risques/bénéfices dans ce groupe d'âge.

Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, 240 patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou une dose faible, moyenne ou élevée de candésartan cilexétil selon un rapport de 1: 2: 2: 2. Chez les enfants ayant un poids < 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants ayant un poids > 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Pour toutes les doses, le candésartan a induit une réduction de la TAS et de la TAD (mesurées en position assise) de respectivement 10,22 mmHg ($p < 0,0001$) et 6,56 mmHg ($p = 0,0029$) par rapport à l'état initial. Dans le groupe placebo, la TAS et la TAD (mesurées en position assise) diminuaient également de respectivement 3,667 mmHg ($p = 0,0074$) et 1,80 mmHg ($p = 0,0992$) par rapport à l'état initial. Malgré l'important effet placebo, les résultats étaient significativement meilleurs pour toutes les doses individuelles de candésartan (et pour l'ensemble des doses). Chez les enfants pesant moins et plus de 50 kg, l'effet maximal d'abaissement de la tension artérielle était obtenu avec les doses de respectivement 8 mg et 16 mg, et l'effet restait en plateau après ce point.

Parmi les patients inclus dans ces études, 47 % étaient de race noire et 29 % étaient de sexe féminin ; l'âge moyen $\pm$ ET était de 12,9 $\pm$ 2,6 ans. Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, l'effet sur la tension artérielle tendait à être plus faible chez les patients de race noire, par comparaison aux patients appartenant aux autres races.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration orale, le candésartan cilexétil est converti en la substance active, le candésartan. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40 % après l'administration d'une solution buvable de candésartan cilexétil. La biodisponibilité relative de la formulation sous forme de comprimés par rapport à la solution buvable correspondante est d'environ 34 % avec une variabilité très faible. Par conséquent, on estime que la biodisponibilité absolue du comprimé est de 14 %. Les concentrations maximales moyennes (C_{max}) sont atteintes 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan augmentent de manière linéaire avec la dose dans l'intervalle thérapeutique. On n'observe aucune différence liée au sexe concernant la

pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous la courbe des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps (ASC) ne se modifie pas de manière significative avec la prise de nourriture. Le candésartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (taux de liaison supérieur à 99 %). Le volume de distribution apparent du candésartan est de 0,1 l/kg.

La prise de nourriture ne modifie pas la biodisponibilité du candésartan.

Biotransformation et élimination

La clairance du candésartan s'effectue principalement sous forme inchangée par voie urinaire et biliaire. Seule une faible partie s'élimine par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles n'indiquent aucun effet sur le CYP2C9 et le CYP3A4. Sur base des données *in vitro*, on ne devrait s'attendre à la survenue d'aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes du cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4. La demi-vie terminale du candésartan est d'environ 9 heures. Aucune accumulation ne survient en cas d'administration répétée.

La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg. La clairance rénale est d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan s'effectue tant par filtration glomérulaire que par sécrétion tubulaire active. Après l'administration d'une dose orale de candésartan cilexétel marqué au ¹⁴C, environ 26 % de la dose s'élimine dans l'urine sous la forme de candésartan et 7 % sous la forme d'un métabolite inactif ; dans les selles, on retrouve environ 56 % de la dose sous la forme de candésartan et 10 % sous la forme du métabolite inactif.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Chez les patients âgés (de plus de 65 ans), la C_{max} et l'ASC du candésartan augmentent d'environ respectivement 50 % et 80 % par rapport aux sujets jeunes. Néanmoins, après l'administration d'une même dose du candésartan, la réponse tensionnelle et l'incidence des effets indésirables sont similaires chez les patients jeunes et âgés (voir rubrique 4.2).

En cas d'administration répétée chez des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, la C_{max} et l'ASC augmentaient d'environ respectivement 50 % et 70 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients ayant une altération sévère de la fonction rénale, les modifications correspondantes étaient d'environ respectivement 50 et 110 %. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan doublait plus ou moins chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients hémodialysés, l'ASC du candésartan était similaire à celle des patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Au cours de deux études, incluant toutes deux des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, l'ASC moyenne du candésartan augmentait d'environ 20 % dans une étude et de 80 % dans l'autre étude (voir rubrique 4.2). Il n'existe aucune expérience chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques du candésartan ont été évaluées chez des enfants hypertendus âgés de 1 à < 6 ans et de 6 à < 17 ans, au cours de deux études de PC réalisées en dose unique.

Chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans, 10 enfants ayant un poids de 10 à < 25 kg ont reçu une dose unique de 0,2 mg/kg, en suspension buvable. Aucune corrélation n'a été observée entre la C_{max} /l'ASC et l'âge ou le poids.

Aucune donnée n'a été collectée concernant la clairance ; on ignore donc s'il existe une corrélation entre la clairance et le poids/l'âge dans cette population.

Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, 22 enfants ont reçu une dose unique de 16 mg en comprimé. Aucune corrélation n'a été observée entre la C_{max}/l'ASC et l'âge. Néanmoins, le poids semble présenter une corrélation significative avec la C_{max} (p=0,012) et l'ASC (p=0,011). Aucune donnée n'a été collectée concernant la clairance ; on ignore donc s'il existe une corrélation entre la clairance et le poids/l'âge dans cette population.

Les enfants > 6 ans ont subi une exposition similaire à celles des adultes recevant la même dose.

La pharmacocinétique du candésartan cilexétel n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques âgés de moins de 1 an.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aux posologies cliniquement pertinentes, aucun élément ne démontrait l'existence d'une toxicité anormale au niveau systémique ou au niveau des organes cibles. Au cours des études précliniques de sécurité, l'administration de doses élevées de candésartan induisait des effets sur les reins et sur les paramètres érythrocytaires chez la souris, le rat, le chien et le singe. Le candésartan causait une réduction des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Des effets sur les reins (tels qu'une néphrite interstitielle, une distension tubulaire, des tubules basophiles et une augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) ont été induits par le candésartan ; ces effets pourraient être secondaires à l'effet hypotenseur donnant lieu à des modifications de la perfusion rénale. Le candésartan a également induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxta-glomérulaires. Ces modifications ont été considérées comme étant liées à l'action pharmacologique du candésartan. Aux doses thérapeutiques de candésartan utilisées chez l'homme, l'hyperplasie/l'hypertrophie des cellules rénales juxta-glomérulaires ne semblent pas pertinentes.

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

Les données issues des tests de mutagenicité réalisés *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan ne présentera aucune activité mutagène ou clastogène en cas d'utilisation clinique normale. Aucun élément n'a démontré l'existence d'une carcinogénicité.

Au cours d'études précliniques réalisées le rat, l'administration de candésartan à des nouveau-nés de rats et à de jeunes rats ayant une tension artérielle normale a induit une réduction du poids corporel et du poids du cœur. Comme c'est le cas chez les animaux adultes, on considère que ces effets sont secondaires à l'action pharmacologique du candésartan. À la dose la plus faible de 10 mg/kg, l'exposition au candésartan était 12 à 78 fois plus élevée que celle subie par des enfants âgés de 1 à < 6 ans ayant reçu une dose de 0,2 mg/kg de candésartan cilexétel, et 7 à 54 fois plus élevée que celle subie par des enfants âgés de 6 à < 17 ayant reçu une dose de 16 mg de candésartan cilexétel. Étant donné qu'aucun niveau d'exposition sans effet observable n'a été identifié au cours de ces études, on ignore la marge de sécurité pour les effets sur le poids du cœur ainsi que la pertinence clinique de ces observations.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle important dans le développement rénal in utero. On a constaté que le blocage de ce système rénine-angiotensine-aldostérone induit des anomalies du développement rénal chez les très jeunes souris. L'administration de médicaments ayant une action directe sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peut altérer le développement rénal normal. Les enfants âgés de moins de 1 an ne doivent donc pas être traités par candésartan (voir rubrique 4.3).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Povidone K-30
Carmellose calcique
Cellulose microcristalline (E460)
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Poloxamère 188
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en OPA/Aluminium/PVC – PVC/PVAC/Aluminium/OPA.
Conditionnements : 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 dose unitaire sous plaquettes (emballage hospitalier), 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 & 300 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

8 mg : BE407976
16 mg : BE407985
32 mg : BE407994

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19/12/2011
Date de renouvellement de l'autorisation : 22/03/2018.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 12/2025
Date d'approbation du texte : 12/2025