

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Candesartan Eurogenerics 8 mg comprimés
Candesartan Eurogenerics 16 mg comprimés
Candesartan Eurogenerics 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 notable

Chaque comprimé contient 129,80 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé contient jusqu'à 0,36 mg de sodium.

Chaque comprimé contient 121,80 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé contient jusqu'à 0,36 mg de sodium.

Chaque comprimé contient 243,60 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé contient jusqu'à 0,73 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Les comprimés de Candesartan Eurogenerics 8 mg sont blancs, biconvexes et présentent une barre de cassure d'un côté et l'inscription C8 du même côté.

Les comprimés de Candesartan Eurogenerics 16 mg sont blancs, biconvexes et présentent une barre de cassure d'un côté et l'inscription C16 du même côté.

Les comprimés de Candesartan Eurogenerics 32 mg sont blancs, biconvexes et présentent une barre de cassure d'un côté et l'inscription C32 du même côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Candesartan Eurogenerics est indiqué dans le:

- traitement de l'hypertension primaire chez les adultes.
- traitement de l'hypertension chez les enfants et adolescents âgés de 6 à <18 ans.
- traitement de patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque et de dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$) en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine (IECA) ou en cas d'intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, comme traitement additionnel à un traitement par IECA chez des

patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique, 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 en hypertension

La posologie initiale recommandée et la posologie habituelle d'entretien de Candesartan Eurogenerics sont de 8 mg une fois par jour.

L'effet antihypertenseur maximum est atteint dans les 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate, la dose peut être augmentée à 16 mg une fois par jour, et jusqu'à un maximum de 32 mg une fois par jour. Le traitement doit être adapté en fonction de la réponse de la pression artérielle.

Candesartan Eurogenerics peut également être administré avec d'autres agents antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). Il a été démontré que l'addition d'hydrochlorothiazide exerce un effet antihypertenseur additif avec différentes doses de Candesartan Eurogenerics.

Population âgée

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients souffrant de déplétion volémique intravasculaire

Une posologie initiale de 4 mg peut être envisagée chez les patients présentant un risque d'hypotension, tels que les patients souffrant d'une déplétion volémique éventuelle (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance rénale

La posologie initiale est de 4 mg chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, y compris chez les patients sous hémodialyse. La posologie doit être titrée en fonction de la réponse. Il existe une expérience limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale très sévère ou au stade terminal ($Cl_{\text{créatinine}} < 15 \text{ ml/min}$) (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Patients de race noire

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins prononcé chez les patients de race noire que chez les patients qui ne sont pas de race noire. Par conséquent, il peut être plus fréquemment nécessaire de titrer la dose de Candesartan Eurogenerics et d'instaurer un traitement concomitant pour contrôler la pression artérielle chez les patients de race noire que chez les patients qui ne sont pas de race noire (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 50 kg ou plus: 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).

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

L'effet antihypertenseur maximum est atteint dans les 4 semaines.

Pour les enfants présentant une possible déplétion volumique intravasculaire (p. ex., les patients traités avec des diurétiques, particulièrement ceux présentant un trouble de la fonction rénale), le traitement

avec Candesartan Eurogenerics 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).

Le candésartan n'a pas été étudié chez les enfants présentant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1,73 m² (voir rubrique 4.4).

Patients pédiatriques de race noire

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins important chez les patients de race noire que chez les patients d'une autre race (voir rubrique 5.1).

Enfants âgés de moins de 1 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 Eurogenerics est contre-indiqué chez les enfants de moins de 1 an (voir rubrique 4.3).

Posologie en insuffisance cardiaque

La posologie initiale habituelle recommandée de Candesartan Eurogenerics est de 4 mg une fois par jour. Le titrage jusqu'à la dose cible de 32 mg une fois par jour (dose maximale) ou la plus haute dose tolérée s'effectue en doublant la dose à intervalles d'au moins 2 semaines (voir rubrique 4.4). L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comporter une évaluation de la fonction rénale, y compris un contrôle de la créatinine et du potassium sériques. Candesartan Eurogenerics peut être administré avec un autre traitement d'insuffisance cardiaque, y compris des inhibiteurs de l'ECA, 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 Eurogenerics peut être administré en même temps qu'un inhibiteur de l'ECA. L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un diurétique d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone) et du Candesartan Eurogenerics 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 de patients

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients âgés ou chez les patients souffrant de déplétion volémique intravasculaire, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du candésartan chez l'enfant âgé 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.

Candesartan Eurogenerics doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture. La biodisponibilité du candésartan n'est pas affectée par la nourriture.

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 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 candésartan à des médicaments contenant de l'aliskirène 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 avec les autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, des altérations de la fonction rénale peuvent être attendues chez les patients sensibles traités par Candesartan Eurogenerics. Lorsque Candesartan Eurogenerics est utilisé chez des patients hypertendus atteints d'insuffisance rénale, il est recommandé de contrôler régulièrement les taux sériques de potassium et de créatinine. On ne dispose que d'une expérience limitée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale très sévère ou au stade terminal ($Cl_{\text{créatinine}} < 15$ ml/min). Chez ces patients, Candesartan Eurogenerics doit être titré soigneusement en surveillant attentivement la pression artérielle.

L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit comporter des contrôles réguliers de la fonction rénale, en particulier chez les sujets âgés de 75 ans ou plus et chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Durant le titrage de la dose de Candesartan Eurogenerics, il est recommandé de surveiller les taux sériques de la créatinine et du potassium. Aucun patient présentant une créatinine sérique > 265 $\mu\text{mol/l}$ (> 3 mg/dl) n'a été inclus dans les essais cliniques menés sur l'insuffisance cardiaque.

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

Candesartan Eurogenerics 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).

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

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

Néanmoins, si un traitement par double blocage est considéré comme absolument nécessaire, il ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA en cas d'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 candésartan est utilisé en association avec un inhibiteur de l'ECA. La triple association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste de l'aldostérone et de candésartan n'est pas recommandée. L'utilisation de ces associations doit se faire sous le contrôle d'un spécialiste et il faut surveiller régulièrement la fonction rénale, les électrolytes et la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'ECA 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 pression artérielle peut être particulièrement sensible à un blocage des récepteurs AT₁, du fait d'une diminution du volume plasmatique et de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dès lors, Candesartan Eurogenerics doit être titré avec précaution en surveillant attentivement la pression artérielle chez les patients sous hémodialyse.

Sténose de l'artère rénale

Les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), peuvent entraîner une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique.

Transplantation de rein

Il n'existe aucune expérience relative à l'administration de candésartan chez les patients ayant subi récemment une transplantation rénale.

Hypotension

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une hypotension peut survenir lors d'un traitement par Candésartan Eurogenerics. Ceci peut également se produire chez les patients hypertendus présentant une déplétion volémique intravasculaire, tels que les patients traités par des diurétiques à fortes doses. La prudence s'impose lors de l'instauration d'un traitement et il faut essayer de corriger toute hypovolémie.

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

Anesthésie et interventions chirurgicales

Une hypotension peut survenir lors d'une anesthésie et d'une chirurgie chez les patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Très rarement, l'hypotension peut être sévère au point de justifier l'utilisation de liquides intraveineux et/ou de vasopressines.

Sténose de la valvule aortique et mitrale (cardiomyopathie hypertrophique obstructive)

Comme avec les autres vasodilatateurs, la prudence est de rigueur chez les patients souffrant de sténose hémodynamiquement significative de la valvule aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients souffrant d'hyperaldostéronisme primaire ne répondront généralement pas à des médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'utilisation de Candésartan Eurogenerics n'est donc pas recommandée chez cette population.

Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante de Candésartan Eurogenerics et de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments potassiques, de substituts salins contenant du potassium ou de tout autre médicament susceptible d'augmenter les taux de potassium (p. ex. l'héparine, le co-trimoxazole, également connu comme triméthoprim/sulfaméthoxazole), peut avoir comme conséquence une augmentation du potassium sérique chez les patients hypertendus. Il y a lieu de surveiller les taux de potassium le cas échéant.

Une hyperkaliémie peut se produire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par Candésartan Eurogenerics. Il est recommandé de contrôler régulièrement le potassium sérique. L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un diurétique d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone) et de Candésartan Eurogenerics n'est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques potentiels.

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.

Général

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou de maladie rénale sous-jacente, y compris la sténose de l'artère rénale), un traitement par d'autres médicaments qui affectent ce système a été associé à de l'hypotension aiguë, de l'azotémie, de l'oligurie ou, rarement, de l'insuffisance rénale aiguë. On ne peut exclure la possibilité d'observer des effets similaires avec des ARAII. Comme avec tous les agents antihypertenseurs, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire ischémique pourrait aboutir à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

L'effet antihypertenseur du candésartan peut être renforcé par d'autres médicaments capables d'abaisser la pression artérielle, qu'ils soient prescrits en tant qu'antihypertenseurs ou pour d'autres indications.

Grossesse

Un traitement par ARAII ne doit pas être instauré au cours de la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par ARAII ne soit considérée comme essentielle, il est recommandé de remplacer le traitement des patientes qui envisagent une grossesse par un traitement antihypertenseur alternatif ayant un profil de sécurité d'utilisation établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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).

Candésartan Eurogenerics contient du lactose et du sodium

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.

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

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

Les composés étudiés dans les études cliniques de pharmacocinétique comprennent l'hydrochlorothiazide, la warfarine, la digoxine, les contraceptifs oraux (p. ex. éthinylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide, la nifédipine et l'énalapril. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec ces médicaments n'a été identifiée.

L'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments potassiques, de substituts salins contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine) peuvent conduire à une augmentation des taux de potassium. Il y a lieu de surveiller les taux de potassium le cas échéant (voir rubrique 4.4).

On a rapporté des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA. Un effet similaire peut se produire avec les ARAII. L'utilisation de candésartan avec du lithium n'est pas recommandée. Si cette association s'avère nécessaire, il est recommandé de surveiller attentivement les taux sériques de lithium.

Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire lorsque des ARAII sont administrés simultanément avec des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (p. ex. inhibiteurs COX-2 sélectifs, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs).

Comme avec les inhibiteurs de l'ECA, l'utilisation concomitante d'ARAI et d'AINS peut conduire à une augmentation du risque d'aggravation de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aiguë, et à une augmentation du potassium sérique, particulièrement chez les patients ayant une fonction rénale préexistante faible. La combinaison doit être administrée avec précaution, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être hydratés de manière adéquate et un contrôle de la fonction rénale doit être envisagé après l'initiation du traitement concomitant, et de manière périodique 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'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène 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 de 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des ARAII n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition aux inhibiteurs de l'ECA durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Même s'il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées concernant le risque avec des ARAII, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. A moins que la poursuite du traitement par ARAII ne soit considérée comme essentielle, les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à un traitement antihypertenseur alternatif ayant un profil de sécurité d'utilisation établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition à un traitement par ARAII au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligohydramnie, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire un contrôle par échographie de la fonction rénale et du crâne.

Les nouveau-nés dont la mère a pris des ARAII doivent être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Etant donné qu'aucune information n'est disponible sur l'utilisation de Candesartan Eurogenerics pendant l'allaitement, Candesartan Eurogenerics n'est pas recommandé, et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, en particulier pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un 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. Cependant, il faut tenir compte du fait qu'occasionnellement, des vertiges et de la fatigue peuvent apparaître au cours du traitement par Candésartan Eurogenerics.

4.8 Effets indésirables

Traitement de l'hypertension

Dans les études cliniques contrôlées, les effets indésirables ont été légers et transitoires. L'incidence globale des événements indésirables n'a pas montré de lien avec la posologie ni avec l'âge. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables avec le candésartan cilexétil (3,1 %) et le placebo (3,2 %).

Dans une analyse groupée de données d'essais cliniques sur des patients hypertendus, les effets indésirables observés avec le candésartan cilexétil ont été définis en se basant sur une incidence d'événements indésirables constatés avec le candésartan cilexétil supérieure d'au moins 1 % par rapport à l'incidence observée avec le placebo. Selon cette définition, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été des étourdissements/vertiges, des céphalées et une infection respiratoire.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés lors des essais cliniques et de l'expérience après la mise sur le marché.

Les fréquences utilisées dans les tableaux de la rubrique 4.8 sont: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Infection respiratoire
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Étourdissements/vertiges, céphalée
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Très rare	Toux
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très rare	Nausées, angioedème intestinal
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale ou hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Très rare	Angio-œdème, éruption, urticaire, prurit
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très rare	Douleur dorsale, arthralgie, myalgie
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Très rare	Altération rénale, incluant insuffisance rénale chez les patients sensibles (voir rubrique 4.4)

Résultats biologiques

En règle générale, l'on n'a pas constaté d'influence cliniquement significative du candésartan cilexétil sur les variables biologiques de routine. Comme pour les autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, de légères diminutions du taux d'hémoglobine ont été observées. Habituellement, un suivi en routine des variables biologiques chez les patients traités par Candésartan Eurogenerics n'est pas nécessaire. Il est cependant recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques de potassium et de créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

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 ci-dessus), la fréquence de tous les événements indésirables est plus élevée chez les enfants et les adolescents, en particulier:

- Les céphalées, les étourdissements et les infections des voies respiratoires supérieures sont « très fréquentes» (c.à.d. $\geq 1/10$) chez les enfants et « fréquentes » ($\geq 1/100$, $< 1/10$) chez les adultes.
- La toux est « très fréquente » (c.à.d. $\geq 1/10$) chez les enfants et « très rare » ($< 1/10\ 000$) chez les adultes.
- Le rash est « fréquent » (c.à.d. $\geq 1/100$, $< 1/10$) 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» ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) chez les enfants et « très rares » ($< 1/10\ 000$) chez les adultes.
- Les arythmies sinusales, les nasopharyngites, la pyrexie sont « fréquentes » (c.à.d. $\geq 1/100$, $< 1/10$) et les douleurs oropharyngées sont « très fréquentes» (c.à.d. $\geq 1/10$) chez les enfants mais aucun de ces effets indésirables n'a été rapporté chez les adultes. Cependant, ceux-ci sont temporaires et des maladies répandues chez les enfants.

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

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le profil d'effets indésirables du candésartan cilexétel chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque correspondait à la pharmacologie du médicament et à l'état de santé des patients. Dans le programme clinique CHARM, dans lequel des doses de candésartan cilexétel allant jusqu'à 32 mg (n=3803) ont été comparées à un placebo (n=3796), 21,0 % des sujets du groupe candésartan cilexétel et 16,1 % de ceux 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 ont été plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans, chez les diabétiques ou chez les sujets qui ont reçu d'autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier un inhibiteur de l'ECA et/ou de la spironolactone.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés lors des essais cliniques et de l'expérience après la mise sur le marché.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Hyperkaliémie
	Très rare	Hyponatrémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Très rare	Étourdissements, céphalée
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquent	Hypotension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Très rare	Toux
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très rare	Nausées, angioedème intestinal
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Très rare	Elévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale ou hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu</i>	Très rare	Angio-œdème, éruption, urticaire, prurit

<i>sous-cutané</i>		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Douleur dorsale, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Altération rénale, incluant insuffisance rénale chez les patients sensibles (voir rubrique 4.4)

Résultats biologiques

L'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale sont fréquentes chez les patients traités par candésartan cilexétil 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:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmops.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmops.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

Sur la base des données pharmacologiques, la manifestation principale d'un surdosage sera probablement une hypotension symptomatique et des étourdissements. Dans des rapports de cas individuels de surdosage (allant jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétil) chez l'adulte, les patients se sont rétablis sans incident.

Traitement

En cas de survenue d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être institué 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 susmentionnées ne sont pas suffisantes.

Le candésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique:

Antagonistes de l'angiotensine II, non associés, code ATC: C09CA06

Mécanisme d'action

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone et joue un rôle dans la pathophysiologie 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 d'organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II, tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'homéostasie hydrosodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT₁).

Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexétil est une prodrogue adaptée à la voie orale, qui est rapidement transformée en candésartan, la substance active, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARAII, sélectif des récepteurs AT₁, avec une forte liaison au récepteur et une dissociation lente de celui-ci. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candésartan n'inhibe pas l'ECA qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Il n'y a aucun effet sur l'ECA et pas de potentialisation de la bradykinine ou de la substance P. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'ECA, l'incidence de la toux était plus faible chez les patients traités par candésartan cilexétil. Le candésartan ne se lie à aucun ou ne bloque aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) se traduit par des augmentations liées à la dose 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 cliniques

Hypertension

En cas d'hypertension, le candésartan entraîne une diminution dose-dépendante et prolongée de la pression artérielle. L'action antihypertensive est due à la diminution de la résistance périphérique systémique, sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'élément indiquant une hypotension sévère ou exagérée consécutive à l'administration de la première dose ou un effet rebond à l'arrêt du traitement.

Après administration d'une seule dose de candésartan cilexétil, 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 additionnel moyen d'une augmentation de la dose de 16 à 32 mg en seule prise journalière était faible. Compte tenu de la variabilité interindividuelle, on peut s'attendre, chez certains patients, à un effet supérieur à la moyenne. Le candésartan cilexétil en une seule prise journalière apporte une réduction efficace et régulière de la pression artérielle durant 24 heures, avec une faible différence entre l'effet maximal et l'effet de creux pendant l'intervalle entre 2 doses. L'effet antihypertenseur et la tolérance du candésartan et du losartan ont été comparés lors de deux études randomisées et en double aveugle réalisées auprès d'un total de 1268 patients souffrant d'hypertension légère à modérée. La diminution de la pression artérielle de creux (systolique/diastolique) était de 13,1/10,5 mmHg avec le candésartan cilexétil à raison de 32 mg une fois par jour et de 10,0/8,7 mmHg avec le potassium de losartan à raison de 100 mg une fois par jour (différence de diminution de pression artérielle de 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Lorsque le candésartan cilexétil est utilisé en association avec l'hydrochlorthiazide, la diminution de la pression artérielle s'additionne. Une augmentation de l'effet antihypertenseur est également observée lorsque le candésartan cilexétil est associé à l'amlodipine ou à la féléodipine.

Les médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone ont un effet antihypertenseur moins prononcé chez les patients de race noire (population ayant en général un statut de rénine basse) par rapport aux patients qui ne sont pas de race noire. C'est également le cas pour le candésartan. Dans un essai d'expérience clinique en ouvert mené chez 5156 patients souffrant d'hypertension diastolique, la diminution de la pression artérielle lors du traitement par candésartan était significativement plus faible chez les patients de race noire que chez les patients qui ne sont pas de race noire (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 soit n'affecte pas, soit augmente la filtration glomérulaire alors que la résistance vasculaire rénale et la fraction de filtration diminuent. Dans une étude clinique de 3 mois menée chez des patients hypertendus atteints de diabète sucré de type 2 et de microalbuminurie, un traitement antihypertenseur avec le candésartan cilexétil a réduit l'excrétion urinaire d'albumine (rapport albumine/créatinine moyen: 30 %, IC 95% 15-42 %). Actuellement, il

n'existe aucune donnée concernant l'effet du candésartan sur la progression vers la néphropathie diabétique.

Les effets de 8-16 mg (dose moyenne de 12 mg) de candésartan cilexétel une fois par jour sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont été évalués dans un essai clinique randomisé avec 4937 patients âgés (âge compris entre 70 et 89 ans; 21 % âgés de 80 ans ou plus) atteints d'hypertension légère à modérée et suivis pendant en moyenne 3,7 ans (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Les patients recevaient du candésartan cilexétel ou un placebo auquel s'ajoutait un autre traitement antihypertenseur si nécessaire. La pression artérielle était réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan, et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe de contrôle. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le critère d'évaluation principal, les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral non fatal et infarctus du myocarde non fatal). Il s'est produit 26,7 événements par 1000 années-patients dans le groupe candésartan contre 30,0 événements par 1000 années-patients dans le groupe de contrôle (risque relatif: 0,89, IC 95 % 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 à < 17 ans dans deux études randomisées, en double aveugle, multicentriques et par séries de doses, pendant 4 semaines.

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 de race noire 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 de race noire par rapport aux patients d'une autre race.

Insuffisance cardiaque

Un traitement par candésartan cilexétel réduit la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et améliore les symptômes chez les patients présentant un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche, comme le montre le programme Candésartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM).

Ce programme d'étude en double aveugle et contrôlé contre placebo mené chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (ICC) de classe fonctionnelle II à IV de la NYHA comportait trois

études distinctes: CHARM-Alternative (n=2028), portant sur des patients avec FEVG \leq 40 % qui n'étaient pas traités par un inhibiteur de l'ECA en raison d'une intolérance (surtout en raison d'une toux, 72 %), CHARM-Added (n=2548), menée chez des patients avec FEVG \leq 40 % et traités par un inhibiteur de l'ECA, et CHARM-Preserved (n=3023), menée chez des patients avec FEVG $>$ 40 %. Les patients sous traitement optimal pour leur ICC au début de l'étude ont été randomisés et ont été traités soit par placebo, soit par candésartan cilexétel (à raison de 4 à 8 mg une fois par jour jusqu'à 32 mg une fois par jour, ou jusqu'à la plus haute dose tolérée; dose moyenne: 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 %) prenaient la dose cible de 32 mg.

Dans l'étude CHARM-Alternative, le critère d'évaluation combiné de la mortalité cardiovasculaire ou de la première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo (rapport de risque [RR]: 0,77; IC 95 %: 0,67 à 0,89; $p < 0,001$). Cela correspond à une réduction du risque relatif de 23 %. 33,0 % des patients recevant du candésartan (IC 95 %: 30,1 à 36,0) et 40,0 % des patients sous placebo (IC 95 %: 37,0 à 43,1) ont présenté ce critère d'évaluation (différence absolue: 7,0 % (IC 95 %: 11,2 à 2,8)). Quatorze patients ont dû être traités pendant la durée de l'étude pour éviter qu'un patient ne décède d'un accident cardiovasculaire ou ne doive être hospitalisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Le critère d'évaluation combiné de la mortalité toutes causes ou de la première hospitalisation pour ICC a également été réduit de manière significative avec le candésartan (RR: 0,80; IC 95 %: 0,70 à 0,92; $p = 0,001$). 36,6 % des patients recevant du candésartan (IC 95%: 33,7 à 39,7) et 42,7 % des patients sous placebo (IC 95 %: 39,6 à 45,8) ont présenté ce critère d'évaluation (différence absolue: 6,0 % (IC 95 %: 10,3 à 1,8)). Les deux composantes de ces critères d'évaluation combinés, la mortalité et la morbidité (hospitalisation pour ICC), ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexétel s'est traduit par une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA ($p=0,008$).

Dans l'étude CHARM-Added, le critère d'évaluation combiné de la mortalité cardiovasculaire ou de la première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo (RR: 0,85; IC 95 %: 0,75 à 0,96, $p = 0,011$). Cela correspond à une réduction du risque relatif de 15 %. 37,9 % des patients recevant du candésartan (IC 95 %: 35,2 à 40,6) et 42,3 % des patients sous placebo (IC 95 %: 39,6 à 45,1) ont présenté ce critère d'évaluation (différence absolue: 4,4 % (IC 95%: 8,2 à 0,6)). Vingt-trois patients ont dû être traités pendant la durée de l'étude pour éviter qu'un patient ne décède d'un accident cardiovasculaire ou ne doive être hospitalisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Le critère d'évaluation combiné de la mortalité toutes causes ou de la première hospitalisation pour ICC a également été réduit de manière significative avec le candésartan (RR: 0,87; IC 95 %: 0,78 à 0,98; $p = 0,021$). 42,2 % des patients recevant du candésartan (IC 95 %: 39,5 à 45,0) et 46,1 % des patients sous placebo (IC 95%: 43,4 à 48,9) ont présenté ce critère d'évaluation (différence absolue: 3,9 % (IC 95 %: 7,8 à 0,1)). Les deux composantes de ces critères d'évaluation combinés, la mortalité et la morbidité, ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexétel s'est traduit par une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA ($p=0,020$).

Dans l'étude CHARM-Preserved, on n'a pas obtenu de réduction statistiquement significative du critère d'évaluation combiné de la mortalité cardiovasculaire ou de la première hospitalisation pour ICC (RR: 0,89; IC 95 %: 0,77 à 1,03; $p=0,118$).

La mortalité toutes causes n'a pas été statistiquement significative lorsqu'elle a été évaluée séparément dans chacune des trois études CHARM. Pourtant, la mortalité toutes causes a également été évaluée dans des populations groupées, dans les études CHARM-Alternative et CHARM-Added (RR: 0,88; IC 95 %: 0,79 à 0,98; $p=0,018$) et dans les 3 études ensemble (RR: 0,91; IC 95 %: 0,83 à 1,00; $p=0,055$).

Les effets favorables du candésartan étaient similaires quels que soient l'âge, le sexe et les médicaments concomitants. Le candésartan a également été efficace chez les patients qui prenaient simultanément des bêtabloquants et des inhibiteurs de l'ECA, et l'effet favorable a été obtenu indépendamment du fait que les patients prenaient les inhibiteurs de l'ECA à la dose cible recommandée par les directives de traitement.

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

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

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 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 cérébrovasculaire 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 d'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 inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 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'aliskirène à un traitement standard par un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. L'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 aliskirène que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves importants (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskirène 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 de comprimé, par rapport à la même solution orale, est d'approximativement 34 %, avec une très faible variabilité. La biodisponibilité absolue estimée du comprimé est dès lors de 14 %. La concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. A des doses thérapeutiques, 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 la courbe des concentrations sériques en fonction du temps (ASC) de candésartan n'est pas significativement affectée par la nourriture.

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 affectée par la nourriture.

Biotransformation et élimination

Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée par voies urinaire et biliaire et est éliminé dans une faible mesure seulement par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles ne montrent aucun effet sur le CYP2C9 ni sur le CYP3A4. Sur la base de 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. La demi-vie terminale du candésartan est d'environ 9 heures. Il n'y a pas d'accumulation après plusieurs administrations.

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 aussi bien par filtration glomérulaire que par sécrétion tubulaire active. Après une dose orale de candésartan cilexétel marqué au ¹⁴C, environ 26 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif alors qu'à peu près 56 % de la dose sont retrouvés dans les fèces sous forme de candésartan et 10 % sous forme de métabolite inactif.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Chez les personnes âgées (au-dessus de 65 ans) la C_{max} et l'ASC du candésartan sont augmentées d'approximativement 50 % et 80 % respectivement, par comparaison aux sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence des événements indésirables sont similaires après l'administration d'une dose donnée de candésartan chez les patients jeunes et âgés (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée la C_{max} et l'ASC du candésartan avaient augmenté d'approximativement 50 % et 70 % respectivement lors d'administrations répétées, par comparaison à des patients présentant une fonction rénale normale, mais la $t_{1/2}$ n'avait pas changé. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les changements correspondants étaient d'environ 50 % et 110 % respectivement. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan avait approximativement doublé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. L'ASC du candésartan chez les patients sous hémodialyse était similaire à celle observée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Dans deux études, incluant toutes deux des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée, on a vu une augmentation de l'ASC moyenne du candésartan d'approximativement 20 % dans une étude et 80 % dans l'autre (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas d'expérience chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques du candésartan ont été évaluées chez les enfants hypertendus âgés de 1 à < 6 ans et 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 sous forme de suspension orale. Aucune corrélation n'a été relevée entre 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/l'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 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/l'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 cilexétel n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques de moins de 1 an.

5.3 Données de sécurité préclinique

On n'a mis en évidence aucune toxicité anormale systémique ou ciblée sur un organe aux doses cliniquement significatives. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan a eu des effets sur les reins et sur les paramètres des globules rouges à des doses élevées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Le candésartan a occasionné une réduction des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématoците). Les effets sur les reins (tels que néphrite interstitielle, distension tubulaire, tubules basophiles; augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) ont été induits par le candésartan et peuvent être secondaires à l'effet hypotenseur conduisant à une modification de la perfusion rénale. De plus, le candésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. On a supposé que ces modifications étaient dues à l'action pharmacologique du candésartan. Aux doses thérapeutiques de candésartan utilisées chez l'homme, l'hyperplasie/l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires des reins ne semblent pas significatives.

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 cilexétel 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 cilexétel à une dose de 16 mg. Comme aucune dose sans effet observé n'a été identifiée dans ces 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 fœtotoxicité a été observée en fin de grossesse (voir rubrique 4.6).

Les données fournies par les tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan n'exercera pas d'activité mutagénique ou clastogénique dans les conditions d'utilisation clinique.

On n'a pas mis de carcinogénicité en évidence.

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 Eurogenerics (voir rubrique 4.3).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, Amidon de maïs, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose sodique, Stéarate de magnésium, Citrate de triéthyle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC-PVDC/Al. Conditionnements:

8 mg: 7, 7 x 1 (unités à dose uniques) 10, 10 x 1 (unités à dose uniques), 14, 14 x 1 (unités à dose uniques), 28, 28 x 1 (unités à dose uniques), 30, 30 x 1 (unités à dose uniques), 50, 50 x 1 (unités à dose uniques), 56, 56 x 1 (unités à dose uniques), 90, 90 x 1 (unités à dose uniques), 98, 98 x 1 (unités à dose uniques), 100, 100 x 1 (unités à dose uniques), 112, 112 x 1 (unités à dose uniques), 126, 126 x 1 (unités à dose uniques), 140, 140 x 1 (unités à dose uniques), 154, 154 x 1 (unités à dose uniques), 168, 168 x 1 (unités à dose uniques), 182, 182 x 1 (unités à dose uniques), 196, 196 x 1 (unités à dose uniques) comprimés.

16 mg : 7, 7 x 1 (unités à dose uniques) 10, 10 x 1 (unités à dose uniques), 14, 14 x 1 (unités à dose uniques), 28, 28 x 1 (unités à dose uniques), 30, 30 x 1 (unités à dose uniques), 50, 50 x 1 (unités à dose uniques), 56, 56 x 1 (unités à dose uniques), 90, 90 x 1 (unités à dose uniques), 98, 98 x 1 (unités à dose uniques), 100, 100 x 1 (unités à dose uniques), 112, 112 x 1 (unités à dose uniques), 126, 126 x 1 (unités à dose uniques), 140, 140 x 1 (unités à dose uniques), 154, 154 x 1 (unités à dose uniques), 168, 168 x 1 (unités à dose uniques), 182, 182 x 1 (unités à dose uniques), 196, 196 x 1 (unités à dose uniques) comprimés.

32 mg : 7, 7 x 1 (unités à dose uniques) 10, 10 x 1 (unités à dose uniques), 14, 14 x 1 (unités à dose uniques), 28, 28 x 1 (unités à dose uniques), 30, 30 x 1 (unités à dose uniques), 50, 50 x 1 (unités à dose uniques), 56, 56 x 1 (unités à dose uniques), 90, 90 x 1 (unités à dose uniques), 98, 98 x 1 (unités à dose uniques), 100, 100 x 1 (unités à dose uniques), 112, 112 x 1 (unités à dose uniques), 126, 126 x 1 (unités à dose uniques), 140, 140 x 1 (unités à dose uniques), 154, 154 x 1 (unités à dose uniques), 168, 168 x 1 (unités à dose uniques), 182, 182 x 1 (unités à dose uniques), 196, 196 x 1 (unités à dose uniques) 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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Candesartan Eurogenerics 8 mg comprimés: BE : BE400766 / LU: 2012010013
Candesartan Eurogenerics 16 mg comprimés: BE : BE400775 / LU: 2012010014
Candesartan Eurogenerics 32 mg comprimés: BE : BE400784 / LU: 2012010015

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

Date de première autorisation: 07/10/2011.
Date de dernier renouvellement: 07/12/2016.

10. DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 08/2025.