

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Candesartan Sandoz 8 mg comprimés
Candesartan Sandoz 16 mg comprimés
Candesartan Sandoz 32 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 8 mg de candésartan cilexétil

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 66,09 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et jusqu'à 0,003 mg (0,0001 mmol) de sodium.

Chaque comprimé contient 16 mg de candésartan cilexétil

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 132,18 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et jusqu'à 0,006 mg (0,0003 mmol) de sodium.

Chaque comprimé contient 32 mg de candésartan cilexétil

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 264,35 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et jusqu'à 0,012 mg (0,0005 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

8 mg comprimés :

Comprimé rose, rond biconvexe et marbré, portant l'inscription 8 d'un côté et une barre de cassure de l'autre côté.

16 mg comprimés :

Comprimé rose, rond biconvexe et marbré, portant l'inscription 16 d'un côté et une barre de cassure de l'autre côté.

32 mg comprimés :

Comprimé rose, rond biconvexe et marbré, portant l'inscription 32 d'un côté et une barre de cassure de l'autre côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Candesartan Sandoz est indiqué pour :

- Traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes
- Traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à < 18 ans.
- Le traitement de patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque et de détérioration de la fonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$) lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ne sont pas supportés, ou bien comme traitement adjuvant à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique, malgré le fait qu'ils suivent un traitement optimal, lorsque les antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes ne sont pas supportés (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie en cas d'hypertension

La dose initiale recommandée et la dose d'entretien habituelle de Candesartan Sandoz sont de 8 mg une fois par jour. L'essentiel de l'effet antihypertenseur est obtenu dans un délai de 4 semaines. Chez certains patients dont la tension artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate, la dose peut être portée à 16 mg une fois par jour, jusqu'à un maximum de 32 mg une fois par jour. Le traitement doit être ajusté en fonction de la réponse de la tension artérielle.

Candesartan Sandoz peut également être administré avec d'autres agents antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). L'ajout de l'hydrochlorothiazide s'est avéré avoir un effet antihypertenseur additif avec diverses doses de Candesartan Sandoz.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale chez les patients âgés.

Patients présentant une déplétion du volume intravasculaire :

On peut envisager une dose initiale de 4 mg chez les patients à risque pour l'hypotension, tels que les patients présentant une éventuelle déplétion volumique (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la dose initiale est de 4 mg, y compris chez les patients sous hémodialyse. La dose doit être titrée en fonction de la réponse. L'expérience est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale très sévère ou terminale ($Cl_{\text{créatinine}} < 15$ ml/min). (voir rubrique 4.4)

Insuffisance hépatique

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

Patients de peau noire

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins prononcé chez les patients de peau noire que chez les autres. Par conséquent, une titration à la hausse de Candesartan Sandoz et un traitement concomitant peuvent s'avérer plus souvent nécessaires pour contrôler la tension artérielle chez les patients de peau noire que chez les autres patients (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 6 à < 18 ans :

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

- Pour les patients pesant < 50 kg : chez les patients dont la tension artérielle n'est pas contrôlée correctement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 8 mg une fois par jour.
- Pour les patients pesant ≥ 50 kg : chez les patients dont la tension artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu'à 8 mg une fois par jour puis 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.

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

Pour les enfants présentant une éventuelle déplétion du volume intravasculaire (comme les patients traités par diurétiques, notamment en cas de fonction rénale diminuée), le traitement par Candesartan Sandoz doit être instauré sous une surveillance médicale stricte et une dose de départ inférieure à la dose de départ générale citée ci-dessus doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

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

Patients pédiatriques noirs

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

Enfants de moins d'un an jusqu'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 à la rubrique 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.
- Candesartan Sandoz est contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an (voir rubrique 4.3).

Posologie en cas d'insuffisance cardiaque

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

L'augmentation posologique jusqu'à l'obtention de la dose cible de 32 mg une fois par jour (dose maximale) ou de la dose maximale tolérée s'effectue en doublant la dose à des intervalles d'au moins 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 Sandoz peut être administré avec un autre traitement de l'insuffisance cardiaque, notamment des inhibiteurs de l'ECA, des bêtabloquants, des diurétiques et des digitaliques, ou une combinaison de ces médicaments. Candesartan Sandoz peut être administré en association avec un inhibiteur de l'ECA chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique, malgré le fait qu'ils suivent un traitement optimal, lorsque les antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes ne sont pas supportés. L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un diurétique d'épargne potassique et de Candesartan Sandoz n'est pas recommandée et ne sera envisagée qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et risques potentiels (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Populations particulières de patients

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés ni chez les patients présentant une déplétion volumique intravasculaire, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de **Candesartan Sandoz** chez les enfants depuis la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Mode d'administration

Voie orale.

Candesartan Sandoz doit être pris une fois par jour avec ou sans nourriture.

La biodisponibilité du candésartan n'est pas affectée par les aliments.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au candésartan cilexétel ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.
- L'utilisation concomitante de Candesartan Sandoz et de produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Enfants de moins d'un an (voir rubrique 5.3).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

Comme pour les autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale peuvent être attendues chez les patients sensibles traités par Candesartan Sandoz.

Lorsque Candesartan Sandoz est utilisé chez des patients hypertendus présentant une insuffisance rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium et de la créatinine est recommandé. L'expérience est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale très sévère ou terminale ($Cl_{\text{créatinine}} < 15$ ml/min). Chez ces patients, Candesartan Sandoz doit être titré très soigneusement en surveillant de près la tension artérielle.

L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque devrait comporter des contrôles périodiques 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. Pendant la titration de la dose de Candesartan Sandoz, il est recommandé de surveiller les taux sériques de créatinine et de potassium.

Les études cliniques menées dans l'insuffisance cardiaque n'ont pas inclus de patients présentant une créatinine sérique > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Traitement concomitant avec un inhibiteur de l'ECA dans l'insuffisance cardiaque

Le risque de réactions indésirables, particulièrement une hypotension, une hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë), peut augmenter lorsque Candesartan Sandoz est utilisé en combinaison avec un inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.8).

L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes et du candésartan n'est pas non plus recommandée.

Le recours à de telles associations ne pourra se faire que sous la surveillance médicale étroite d'un spécialiste. Il conviendra également de réaliser des contrôles fréquents pour surveiller la fonction rénale, la quantité d'électrolytes dans le sang et la tension artérielle des patients.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

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

Il a été prouvé que l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmentait le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA, entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc par conséquent pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement par double blocage est considéré comme étant absolument nécessaire, son recours ne pourra se faire que sous la surveillance médicale étroite d'un spécialiste.

Il conviendra également de réaliser des contrôles fréquents pour surveiller la fonction rénale, la quantité d'électrolytes dans le sang et la tension artérielle des patients.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant 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 Sandoz doit être ajusté très soigneusement en surveillant de près la tension artérielle chez les patients sous hémodialyse.

Sténose de l'artère rénale

Les médicaments qui influencent le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAI), 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 qui irrigue un rein unique.

Transplantation rénale

On dispose de preuves cliniques limitées concernant l'utilisation de **Candesartan Sandoz** chez les patients ayant fait l'objet d'une greffe rénale.

Hypotension

Une hypotension peut se produire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque pendant un traitement par Candesartan Sandoz. Elle peut également survenir chez des patients hypertendus qui présentent une déplétion du volume intravasculaire, tels que les patients recevant des doses élevées de diurétiques.

La prudence s'impose lors de l'instauration du traitement et il faut essayer de corriger l'hypovolémie.

Anesthésie/chirurgie

Une hypotension peut se produire pendant une anesthésie et une intervention chirurgicale chez les patients traités par antagonistes de l'angiotensine II en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Dans de très rares cas, l'hypotension peut être sévère au point que cela peut nécessiter l'utilisation de liquides intraveineux et/ou de substances vasopressines.

Sténose valvulaire aortique et mitrale (cardiomyopathie hypertrophique obstructive)

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant d'une sténose valvulaire aortique ou mitrale hémodynamiquement significative, ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs qui agissent en inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone. Dès lors, l'utilisation de Candesartan Sandoz n'est pas recommandée dans cette population.

Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante de Candesartan Sandoz avec des diurétiques d'épargne potassique, des compléments de potassium, des substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'accroître les taux de potassium (p. ex. l'héparine, le cotrimoxazole, également connu comme le « triméthoprim/sulfaméthoxazole ») peut induire une augmentation du potassium sérique chez les patients hypertendus. Une surveillance du potassium doit être réalisée si cela s'avère approprié.

Une hyperkaliémie peut se produire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par Candesartan Sandoz. Une surveillance périodique du potassium sérique est recommandée. L'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un diurétique d'épargne potassique (p. ex. spironolactone) et de Candesartan Sandoz n'est pas recommandée et ne sera envisagée qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et risques potentiels.

Angioedème intestinal

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

Généralités

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent principalement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, notamment une sténose des artères rénales), le traitement par d'autres médicaments qui affectent ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë. On ne peut exclure la possibilité d'effets similaires avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Comme avec n'importe quel antihypertenseur, une réduction excessive de la tension artérielle chez des patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

L'effet antihypertenseur du candésartan peut être augmenté par d'autres médicaments dotés de propriétés hypotensives, qu'ils soient prescrits comme antihypertenseurs ou pour d'autres indications.

Grossesse

Il ne faut pas instaurer de traitement par antagonistes de l'angiotensine II (ARAI) pendant la grossesse. À moins qu'un traitement par ARAII ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi dans la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Chez les patientes en postménarche, la possibilité de grossesse doit être régulièrement évaluée. Les informations appropriées doivent être fournies et/ou les mesures prises pour éviter le risque d'exposition pendant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Utilisation chez les patients pédiatriques, y compris les patients avec insuffisance rénale

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 4.2).

Chez les enfants présentant une déplétion éventuelle du volume intravasculaire (comme les patients traités par diurétiques, notamment en cas de fonction rénale diminuée), le traitement par Candésartan Sandoz doit être instauré sous surveillance médicale stricte et une dose de départ plus faible doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

Avertissements spéciaux concernant les excipients

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase totale ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

Les substances qui ont été évaluées dans des études de pharmacocinétique clinique comportent l'hydrochlorothiazide, la warfarine, la digoxine, les contraceptifs oraux (par ex. 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 compléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments (p. ex. l'héparine) peut accroître les taux de potassium. Une surveillance du potassium doit être réalisée si cela s'avère approprié (voir rubrique 4.4).

Double blocage du SRAA avec les ARA-II, les inhibiteurs de l'ECA ou l'aliskirène

Les résultats obtenus lors d'essais cliniques ont indiqué que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène, était lié à une fréquence accrue d'événements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à lorsqu'un agent bloquant le SRAA est utilisé en monothérapie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Une augmentation réversible de la concentration sérique et de la toxicité du lithium a été signalée au cours de l'administration concomitante de cet élément et d'un IECA. Un effet similaire peut survenir avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'utilisation de candésartan et de lithium n'est pas recommandée. Si l'association s'avère nécessaire, un monitoring attentif des taux sériques de lithium est recommandé.

Lors de l'administration simultanée d'ARAI et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (par ex. inhibiteurs COX-2 sélectifs, acide acétylsalicylique (>3g/jour) et AINS non sélectifs), l'effet antihypertenseur pourrait être atténué.

Comme c'est le cas avec les IEC, l'utilisation concomitante d'ARAI et d'AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale - y compris la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë - et une élévation de la kaliémie, en particulier chez les patients ayant une mauvaise fonction rénale préalable. Cette association doit donc être administrée avec précaution, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés, et il faut envisager de surveiller leur fonction rénale tant au moment d'instaurer une thérapie concomitante que par la suite.

Population pédiatrique

Les études sur les interactions n'ont été réalisées que chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'ARAII n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'ARAII est contre-indiquée pendant 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 à des inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant, on ne peut exclure une faible augmentation du risque. Alors qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque que comportent les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), des risques semblables peuvent exister pour cette classe de médicaments. À moins qu'un traitement par ARAII ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi dans la grossesse. Lorsque la grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, on instaurera un traitement alternatif.

On sait que l'exposition à un traitement par ARAII pendant les deuxième et troisième trimestres provoque une toxicité fœtale humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'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, des contrôles échographiques de la fonction rénale et du crâne sont recommandés.

Les nouveau-nés dont la mère a pris des ARAII seront étroitement surveillés à la recherche d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information sur l'utilisation de Candesartan Sandoz au cours de l'allaitement, il est préférable de l'éviter et de privilégier d'autres traitements offrant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, particulièrement lorsqu'on allaite un nouveau-né ou un prématuré.

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

Les effets du candésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, il convient de tenir compte du risque de survenue occasionnelle d'étourdissements ou de fatigue pendant le traitement par Candesartan Sandoz.

4.8 Effets indésirables

Traitement de l'hypertension

Dans des études cliniques contrôlées, les effets indésirables étaient légers et transitoires. L'incidence globale d'effets indésirables n'était pas associée à la dose ni à l'âge. Les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été similaires avec le candésartan cilexétil (3,1 %) et le placebo (3,2 %).

Dans une analyse globalisée des données d'une étude clinique chez les patients hypertendus, les effets indésirables observés avec le candésartan cilexétil ont été définis sur la base d'une incidence des effets

indésirables avec le candésartan cilexétel au moins 1 % plus élevée que celle observée avec le placebo. Selon cette définition, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'étourdissement/le vertige, les céphalées et les infections respiratoires.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables signalés dans le cadre des essais cliniques et après la mise sur le marché.

Les fréquences utilisées dans les tableaux de l'ensemble 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 $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Classe de système d'organes	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	Étourdissements/ vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, angioedème intestinal
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très rare	Augmentation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Angioedème, éruption, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Dorsalgie, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Altération rénale, y compris une insuffisance rénale chez les patients sensibles (voir rubrique 4.4).

Données de laboratoire

En général, il n'y a pas eu d'influences cliniquement importantes du candésartan cilexétel sur les variables de laboratoire de routine. Comme pour les autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, on a observé de faibles diminutions du taux d'hémoglobine.

Aucun contrôle de routine des variables de laboratoire n'est habituellement nécessaire chez les patients recevant Candésartan Sandoz. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandé.

Population pédiatrique

La sécurité du candésartan cilexétel a été contrôlée 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 ouverte d'un an (voir rubrique 5.1). Pour presque toutes les classes de systèmes d'organes, la fréquence des effets indésirables chez les enfants se trouve dans les plages fréquent/peu fréquent. Alors que la nature et la gravité des événements indésirables sont similaires à celles des adultes (voir tableau ci-dessus), la

fréquence de tous les effets indésirables est plus élevée chez les enfants et les adolescents, notamment :

- Les maux de tête, les vertiges et les infections des voies respiratoires hautes sont « très fréquents » (soit $\geq 1/10$) chez les enfants et fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les adultes.
- La toux est « très fréquente » (soit $> 1/10$) chez les enfants et très rare ($< 1/10\ 000$) chez les adultes.
- Les éruptions sont « fréquentes » (soit $\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les enfants et « très rares » ($< 1/10\ 000$) chez les adultes.
- L'hyperkaliémie, l'hyponatrémie et les troubles de la fonction hépatique sont peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) chez les enfants et très rares ($< 1/10\ 000$) chez les adultes.
- L'arythmie sinusale, la rhinopharyngite, la pyrexie sont fréquentes (soit $\geq 1/100$ à $< 1/10$) et la douleur oropharyngée est très fréquente (soit $\geq 1/10$) chez les enfants, mais aucune n'est signalée chez les adultes. Il s'agit toutefois de maladies infantiles transitoires largement répandues.

Le profil de sécurité globale du candésartan cilexétel chez les patients pédiatriques ne diffère pas significativement du profil de sécurité chez les adultes.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le profil d'effets indésirables du candésartan cilexétel chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque correspondait à la pharmacologie du médicament et à l'état de santé des patients. Dans le programme clinique CHARM, comparant des doses de candésartan cilexétel allant jusqu'à 32 mg (n = 3.803) à un placebo (n = 3.796), 21,0 % des sujets du groupe candésartan cilexétel et 16,1 % de ceux du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale. Ces effets étaient plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans, chez les patients diabétiques ou chez les sujets ayant reçu d'autres médicaments influençant 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 signalés dans le cadre des essais cliniques et après la mise sur le marché.

Classe de système d'organes	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	Étourdissements, céphalées
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, angioœdème intestinal
	Fréquence	Diarrhée

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	indéterminée	
Affections hépatobiliaires	Très rare	Augmentation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Angioœdème, éruption, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Dorsalgie, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Altération rénale, y compris une insuffisance rénale chez les patients sensibles (voir rubrique 4.4).

Résultats de laboratoire:

L'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale sont fréquentes chez les patients traités par Candesartan Sandoz pour l'indication d'insuffisance cardiaque. Un contrôle périodique de la créatinine et du potassium sériques est recommandé (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 la base de considérations pharmacologiques, la principale manifestation 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 cilexétel), les patients se sont rétablis sans complication.

Prise en charge

Si une hypotension symptomatique se produit, il faut instituer un traitement symptomatique et surveiller les signes vitaux. Le patient doit être placé en décubitus, les jambes surélevées.

Si cela ne suffit pas, il faut augmenter le volume plasmatique en perfusant, par exemple, une solution saline isotonique. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures mentionnées ci-dessus s'avèrent insuffisantes.

Le candésartan cilexétel n'est pas éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique:

Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, 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 pathophysiologie de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et d'autres troubles cardiovasculaires. Elle intervient également dans la pathogenèse de l'hypertrophie et de l'atteinte d'organes cibles. Les principaux effets physiologiques 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 sont médiés par les récepteurs de type 1 (AT1).

Le candésartan cilexétel est une prodrogue qui convient pour l'usage oral. Il est rapidement transformé en la substance active, le candésartan, par hydrolyse de la fonction ester pendant l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal. Le candésartan est un ARAII, sélectif vis-à-vis des récepteurs AT1, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a pas d'activité agoniste.

Effets pharmacodynamiques

Le candésartan n'inhibe pas l'ECA, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Il n'y a pas effet sur l'ECA et pas de potentialisation de la bradykinine ou de la substance P. Dans des études cliniques contrôlées comparant le candésartan cilexétel à des inhibiteurs de l'ECA, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients recevant du candésartan cilexétel. Le candésartan ne se lie pas à d'autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques connus pour jouer un rôle important dans la régulation cardiovasculaire, et il ne les bloque pas. L'antagonisme des récepteurs (AT1) de l'angiotensine II se traduit par des augmentations liées à la dose des taux plasmatiques de rénine, des taux d'angiotensine I et d'angiotensine II, et une diminution de la concentration plasmatique de l'aldostérone.

Efficacité et sécurité cliniques

Hypertension

Dans l'hypertension, le candésartan induit une diminution de la pression artérielle dépendante de la dose et prolongée. Son activité antihypertensive est due à la diminution de la résistance périphérique systémique sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'indice d'une hypotension grave ou exagérée consécutive à l'administration de la première dose ou d'un effet rebond à l'arrêt du traitement.

Après administration d'une dose unique de candésartan cilexétel, l'effet antihypertenseur débute généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la majeure partie de la réduction de la pression artérielle, quelle que soit la dose, est généralement obtenue dans les quatre semaines et elle se maintient pendant un traitement prolongé. Selon une métaanalyse, l'effet additionnel moyen d'une augmentation de la dose de 16 mg à 32 mg en une seule prise journalière a été faible. Si l'on tient compte de la variabilité interindividuelle, on peut s'attendre chez certains patients à un effet supérieur à la moyenne. Le candésartan cilexétel administré en prise unique journalière induit une réduction efficace et douce de la pression artérielle pendant 24 heures, avec peu de différence entre l'effet maximal et l'effet de vallée pendant l'intervalle entre les doses. L'effet antihypertenseur et la tolérance du candésartan et du losartan ont été comparés dans deux études randomisées en double-aveugle portant au total sur 1.268 patients souffrant d'hypertension légère à modérée. La diminution de la pression sanguine (systolique/diastolique) en vallée a été de 13,1/10,5 mmHg avec le candésartan cilexétel 32 mg une fois par jour et de 10,0/8,7 mmHg avec le sel potassique de losartan 100 mg une fois par jour (différence de diminution de la pression artérielle de 3,1/1,8 mmHg; $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Lorsque le candésartan cilexétel est associé à l'hydrochlorthiazide, la réduction de la pression artérielle est additive. Une augmentation de l'effet antihypertenseur est également observée lorsque le candésartan cilexétel est associé à l'amlodipine ou à la félodipine.

Les médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone ont un effet antihypertenseur moins prononcé chez les patients à peau noire (une population en général à rénine basse) que chez les autres. C'est aussi le cas pour le candésartan. Dans une étude clinique expérimentale ouverte menée chez 5156 patients souffrant d'hypertension diastolique, la diminution de la tension artérielle pendant le traitement par candésartan a été significativement plus faible chez les patients à peau noire que chez les autres (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 il n'a pas d'effet sur la filtration glomérulaire ou il l'augmente, alors que la résistance vasculaire rénale et la fraction de filtration sont réduites. Dans une étude clinique de 3 mois menée chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2 et de microalbuminurie, un traitement antihypertenseur par candésartan cilexétel a réduit l'excrétion urinaire d'albumine (rapport albumine/créatinine: en moyenne 30 %; intervalle de confiance à 95 %: de 15 à 42 %). On ne dispose actuellement d'aucune donnée concernant l'effet du candésartan sur la progression vers la néphropathie diabétique.

On a évalué les effets de 8 à 16 mg (dose moyenne: 12 mg) de candésartan cilexétel une fois par jour sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires dans une étude clinique randomisée portant sur 4937 patients (âgés de 70 à 89 ans; 21 % âgés de 80 ans ou plus) atteints d'hypertension légère à modérée, qui ont été suivis pendant une moyenne de 3,7 ans (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Les patients ont reçu du candésartan cilexétel ou un placebo complétés si nécessaire par un autre traitement antihypertenseur. La pression artérielle a été réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan cilexétel et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en ce qui concerne le critère d'évaluation principal, les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, AVC non fatals et infarctus du myocarde non fatals). 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 témoin (risque relatif: 0,89; IC à 95 %: de 0,75 à 1,06; $p = 0,19$).

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

Deux principales études randomisées contrôlées, ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), ont permis d'examiner le recours à l'association d'un inhibiteur de l'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II).

L'étude ONTARGET a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ou bien de diabète de type 2, accompagné de signes d'atteintes des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a, quant à elle, été menée auprès de patients souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet positif significatif sur les troubles rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport à lorsque les patients suivaient une monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats étaient également pertinents pour les autres inhibiteurs de l'ECA et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) est une étude qui a été réalisée pour tester les avantages découlant de l'ajout de l'aliskirène à un traitement standard à base d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, ou d'une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a pris fin de manière anticipée, étant donné que les patients étaient plus à même de présenter des effets indésirables. Des cas de décès d'origine cardiovasculaire et des crises cardiaques sont survenus plus fréquemment au sein du groupe prenant de

l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo. De même, des événements indésirables, dont des événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonctionnement rénal) ont été observés plus fréquemment dans le groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo.

Population pédiatrique

Les effets antihypertenseurs du candésartan ont été évalués chez les enfants hypertendus âgés de 1 à < 6 ans et de 6 à < 17 ans au cours de deux études multicentriques randomisées sur 4 semaines, en double aveugle, à doses multiples.

Chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans, 93 patients, dont 74 % présentaient une maladie rénale, ont été randomisés et ont reçu une dose de candésartan cilexétel 0,05 ; 0,20 ou 0,40 mg/kg en suspension orale une fois par jour.

La méthode principale d'analyse était la pente de la modification de la tension artérielle systolique (TAS) en fonction de la dose. La TAS et la tension artérielle diastolique (TAD) ont diminué de 6,0/5,2 à 12,0/11,1 mmHg par rapport à la valeur de départ pour les trois doses de candésartan cilexétel. Toutefois, comme il n'y avait pas de groupe placebo, la véritable ampleur de l'effet sur la tension artérielle reste incertaine, ce qui rend difficile de porter un jugement définitif sur la balance bénéfice-risque dans cette classe d'âge.

Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, 240 patients ont été randomisés et ont reçu soit un placebo, soit du candésartan cilexétel à faible, moyenne ou forte dose selon un rapport de 1: 2: 2: 2. Pour les enfants pesant < 50 kg, les doses de candésartan cilexétel étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants pesant > 50 kg, les doses de candésartan cilexétel étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Le candésartan en doses regroupées a réduit la TAS en position assise à 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) et la TAD en position assise ($p = 0,0029$) à 6,6 mmHg, par rapport à la valeur de départ. Dans le groupe placebo, une réduction de 3,7 mmHg pour la TAS en position assise ($p = 0,0074$) et 1,80 mmHg pour la TAD en position assise ($p = 0,0992$) a également été observée par rapport à la valeur de départ. Malgré un effet placebo important, toutes les doses de candésartan individuelles (et toutes les doses regroupées) étaient significativement supérieures au placebo. La réponse maximum de réduction de la tension artérielle chez les enfants de moins de 50 kg et de plus de 50 kg a été respectivement atteinte pour les doses de 8 mg et 16 mg, après quoi l'effet a connu un plateau.

Parmi les patients inclus, 47 % étaient noirs et 29 % étaient des filles ; l'âge moyen +/- ET était 12,9 +/- 2,6 ans. Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, une tendance s'est dessinée en faveur d'un effet moindre sur la tension artérielle chez les patients noirs par rapport aux patients non noirs.

Insuffisance cardiaque

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

Ce programme d'études, en double aveugle, contre placebo, portant sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (ICC) de classe fonctionnelle II à IV de la NYHA comportait trois études distinctes: CHARM-Alternative ($n = 2.028$) portant sur des patients avec FEVG ≤ 40 % qui n'étaient pas traités par un inhibiteur de l'ECA en raison d'une intolérance (principalement due à la toux, 72 %), CHARM-Added ($n = 2.548$), menée chez des patients avec FEVG ≤ 40 % et traités par un inhibiteur de l'ECA, et CHARM-Preserved ($n = 3.023$), menée chez des patients avec FEVG > 40 %. Les patients sous traitement optimal pour leur ICC au début de l'étude ont été randomisés à un placebo ou au candésartan cilexétel (titré de 4 à 8 mg une fois par jour jusqu'à 32 mg une fois par jour, ou

jusqu'à la dose tolérée la plus élevée; dose moyenne: 24 mg) et ont été suivis pendant en moyenne 37,7 mois.

Après 6 mois de traitement, 63 % des patients qui prenaient toujours du candésartan cilexétel (89 %) recevaient la dose cible de 32 mg.

Dans l'étude CHARM-Alternative, le critère d'évaluation composite associant mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, rapport de risque (RR): 0,77 (IC à 95 %: de 0,67 à 0,89; $p < 0,001$). Cela correspond à une réduction du risque relatif de 23 %. Parmi les patients candésartan, 33,0 % (IC à 95 % : 30,1 à 36,0) et parmi les patients sous placebo, 40,0 % (IC à 95 % : 37,0 à 43,1) ont présenté ce critère d'évaluation, différence absolue de 7,0 % (IC à 95 %: 11,2 à 2,8). Quatorze patients ont dû être traités pendant toute la durée de l'étude pour éviter qu'un patient ne décède d'un accident cardiovasculaire ou ne soit hospitalisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Le critère d'évaluation composite associant la mortalité de toutes causes et une première hospitalisation pour ICC a également été réduit de manière significative avec le candésartan RR: 0,80 (IC à 95 %: de 0,70 à 0,92; $p = 0,001$). Parmi les patients candésartan, 36,6 % (IC à 95 % : 33,7 à 39,7) et parmi les patients sous placebo, 42,7 % (IC à 95 % : 39,6 à 45,8) ont présenté ce critère d'évaluation, différence absolue 6,0 % (IC à 95 %: 10,3 à 1,8).

Les deux composantes mortalité et morbidité (hospitalisation pour ICC) de ces critères d'évaluation composites ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexétel s'est traduit par une amélioration de la classe fonctionnelle de la NYHA ($p = 0,008$).

Dans l'étude CHARM-Added, le critère d'évaluation composite associant mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, RR: 0,85 (IC à 95 %: de 0,75 à 0,96; $p = 0,011$).

Cela correspond à une réduction du risque relatif de 15 %. Parmi les patients candésartan, 37,9 % (IC à 95 % : 35,2 à 40,6) et parmi les patients sous placebo, 42,3 % (IC à 95 % : 39,6 à 45,1) ont présenté ce critère d'évaluation, différence absolue 4,4 % (IC à 95 %: 8,2 à 0,6). Vingt-trois patients ont dû être traités pendant toute la durée de l'étude pour éviter qu'un patient ne décède d'un événement cardiovasculaire ou ne soit hospitalisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Le critère d'évaluation composite associant mortalité de toutes causes et première hospitalisation pour ICC a également été réduit de manière significative avec le candésartan, RR: 0,87 (IC à 95 %: de 0,78 à 0,98; $p = 0,021$). Parmi les patients candésartan, 42,2 % (IC à 95 % : 39,5 à 45,0) et parmi les patients sous placebo, 46,1 % (IC à 95 % : 43,4 à 48,9) ont présenté ce critère d'évaluation, différence absolue 3,9 % (IC à 95 %: 7,8 à 0,1).

Les deux composantes mortalité et morbidité de ces critères d'évaluation composites ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexétel s'est traduit par une amélioration de la classe fonctionnelle de la NYHA ($p = 0,020$).

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

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

Les effets bénéfiques du candésartan étaient constants, indépendamment de l'âge, du sexe et du médicament concomitant. Le candésartan a également été efficace chez les patients qui prenaient simultanément des bêtabloquants et des IEC, et le bénéfice a été obtenu indépendamment du fait que les patients prenaient ou non les IEC à la dose cible recommandée par les directives thérapeutiques.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration orale, le candésartan cilexétel est transformé en la substance active, le candésartan. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40 % après l'administration d'une solution orale de candésartan cilexétel. La biodisponibilité relative de la formulation sous forme de comprimé comparée à celle de la même solution orale est d'environ 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 h après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses dans la fourchette thérapeutique. On n'a observé aucune différence liée au sexe en ce qui concerne la pharmacocinétique du candésartan.

L'aire sous la courbe des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps (ASC) n'est pas significativement influencée 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 l'urine et la bile, et seulement dans une faible mesure par métabolisation hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles ne mettent en évidence aucun effet sur le CYP2C9 et le CYP3A4. Sur la base des données *in vitro*, aucune interaction n'est escomptée *in vivo* avec des 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 administration de doses multiples.

La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg, avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan se fait à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Après administration d'une dose orale de candésartan cilexétel marqué au ^{14}C , environ 26 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous la forme de candésartan et 7 % sous la forme d'un métabolite inactif, alors qu'à peu près 56 % de la dose sont retrouvés dans les fèces sous la forme de candésartan et 10 % sous la forme du métabolite inactif.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Chez les patients âgés (plus de 65 ans), la $C_{\max}$ et l'ASC du candésartan sont respectivement augmentées d'environ 50 et 80 % 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 Sandoz chez les patients jeunes et les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, la $C_{\max}$ et l'ASC du candésartan ont respectivement augmenté d'environ 50 et 70 % lors d'administrations répétées, mais le $t_{1/2}$ n'a pas été modifié par rapport aux patients à fonction rénale normale. Chez les patients atteints d'insuffisance

rénale sévère, les modifications correspondantes ont été respectivement d'environ 50 et 110 %. Le $t_{1/2}$ terminal du candésartan a été approximativement doublé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Chez les patients sous hémodialyse, l'ASC du candésartan a été similaire à celle des patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Dans deux études incluant des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, on a observé une augmentation de l'ASC moyenne du candésartan, d'environ 20 % dans une étude et de 80 % dans l'autre étude (voir rubrique 4.2). On n'a pas d'expérience chez des 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 de 10 à < 25 kg ont reçu une dose unique de 0,2 mg/kg en suspension orale. Aucune corrélation n'a été constatée entre la C_{max} et l'ASC et l'âge ou le poids.

Les données concernant la clairance n'ont pas été recueillies, la possibilité de corrélation entre la clairance et le poids/âge parmi cette population n'est donc pas connue.

Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, 22 enfants ont reçu une dose unique de 16 mg en comprimé. Aucune corrélation entre la C_{max} et l'ASC n'a été constatée avec l'âge. Le poids semble toutefois être significativement corrélé avec la C_{max} ($p=0,012$) et l'ASC ($p=0,011$).

Les données concernant la clairance n'ont pas été recueillies, la possibilité de corrélation entre la clairance et le poids/âge parmi cette population n'est donc pas connue.

Les enfants de > 6 ans ont présenté une exposition similaire aux adultes ayant reçu la même dose.

Le profil pharmacocinétique du candésartan cilexétel n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques < 1 an.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas eu de signes de toxicité anormale sur le plan systémique ni au niveau d'organes cibles aux doses cliniquement pertinentes. Dans les études précliniques de sécurité, le candésartan a eu des effets sur les reins et sur les paramètres des globules rouges pour de fortes doses administrées à des souris, des rats, des chiens et des singes. Le candésartan a induit une réduction des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Les effets sur les reins (tels que néphrite interstitielle, distension tubulaire, tubules basophiles; augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine) induits par le candésartan pouvaient être secondaires à l'effet hypotenseur entraînant des altérations de la perfusion rénale. De plus, le candésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. Ces modifications ont été considérées comme dues à l'action pharmacologique du candésartan. L'hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas avoir de signification avec les doses thérapeutiques de candésartan chez l'homme.

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

Lors des études précliniques chez les rats nouveau-nés ou juvéniles normotendus, le candésartan a provoqué une réduction du poids corporel et du poids du cœur. Comme pour les animaux adultes, ces effets sont considérés comme étant le résultat de l'action pharmacologique du candésartan. Pour la dose la plus basse de 10 mg/kg, l'exposition au candésartan était de 12 à 78 fois supérieure aux

niveaux constatés chez les enfants âgés de 1 à < 6 ans ayant reçu le candésartan cilexétil à une dose de 0,2 mg/kg et 7 à 54 fois supérieure aux niveaux constatés chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans ayant reçu du candésartan cilexétil à une dose de 16 mg. Étant donné qu'aucun niveau d'observation d'absence d'effet n'a été identifié dans ces études, la marge de sécurité concernant les effets sur le poids du cœur et la pertinence clinique de cette observation sont inconnues.

Les données émanant des tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan n'exercera pas d'activités mutagènes ni clastogènes dans les conditions de l'utilisation clinique.

Il n'y a pas eu de signes de carcinogénicité.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle critique dans le développement des reins *in utero*. Il a été établi que le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone entraînait des anomalies du développement des reins chez les souris très jeunes. L'administration de médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peut altérer le développement normal des reins. En conséquence, les enfants âgés de moins d'un an ne doivent pas recevoir Candésartan Sandoz (voir rubrique 4.3).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Povidone K -30
Carragénine
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après la première ouverture:
Flacons PEHD : 3 mois

Conditions de stockage après la première ouverture de la bouteille:
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

8 mg comprimés :

Plaquette en Alu/Alu : 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimés
Plaquette perforée unidose en Alu/Alu : 28 x 1, 50 x 1 comprimés
Plaquette en Alu/Alu avec dessiccateur : 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimés
Plaquette perforée unidose en Alu/Alu avec dessiccateur : 50 x 1 comprimés
Flacon en PEHD avec bouchon en PP et dessiccateur en gel de silice : 30, 100, 120, 500 comprimés

16 mg comprimés :

Plaquette en Alu/Alu : 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimés
Plaquette perforée unidose en Alu/Alu : 28 x 1, 50 x 1 comprimés
Plaquette en Alu/Alu avec dessiccateur : 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimés
Plaquette perforée unidose en Alu/Alu avec dessiccateur : 50 x 1 comprimés
Flacon en PEHD avec bouchon en PP et dessiccateur en gel de silice : 30, 100, 120, 500 comprimés

32 mg comprimés :

Plaquette en Alu/Alu : 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimés
Plaquette perforée unidose en Alu/Alu : 28 x 1 comprimés
Plaquette en Alu/Alu avec dessiccateur : 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 58, 60, 84, 90, 91, 98, 100, 250, 300 comprimés
Flacon en PEHD avec bouchon en PP et dessiccateur en gel de silice : 30, 100, 500 comprimés

Attention! Le flacon en PEHD contient un dessiccateur. Ne pas avaler.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Candesartan Sandoz 8 mg comprimés (Plaquette) : BE344994
Candesartan Sandoz 8 mg comprimés (Flacon) : BE345003
Candesartan Sandoz 16 mg comprimés (Plaquette) : BE345012
Candesartan Sandoz 16 mg comprimés (Flacon) : BE345021
Candesartan Sandoz 32 mg comprimés (Plaquette) : BE345037
Candesartan Sandoz 32 mg comprimés (Flacon) : BE345046

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

Date de première autorisation : 16/07/2009

Date de renouvellement de l'autorisation : 10/11/2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour: 03/2025

Date d'approbation : 02/2025