

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Candesartan EG 2 mg comprimés
Candesartan EG 4 mg comprimés
Candesartan EG 8 mg comprimés
Candesartan EG 16 mg comprimés
Candesartan EG 32 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg de candésartan cilexétel.
Chaque comprimé contient 4 mg de candésartan cilexétel.
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 de 2 mg contient 90,6 mg de lactose (sous forme de monohydrate).
Chaque comprimé de 4 mg contient 88,7 mg de lactose (sous forme de monohydrate).
Chaque comprimé de 8 mg contient 49,4 mg de lactose (sous forme de monohydrate).
Chaque comprimé de 16 mg contient 98,7 mg de lactose (sous forme de monohydrate).
Chaque comprimé de 32 mg contient 197,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Candesartan EG 2 mg : comprimé rond, de 7 mm, de couleur blanche à blanc cassé, comportant l'inscription « 2 » sur une face.

Candesartan EG 4 mg : comprimé rond, de 7 mm, de couleur blanche à blanc cassé, comportant une barre de cassure sur une face et l'inscription « 4 » sur l'autre face.

Candesartan EG 8 mg : comprimé rond, de 6,4 mm, de couleur rose (non uniforme, avec de possibles petits points de couleur plus foncée ou blanche), comportant une barre de cassure sur une face et l'inscription « 8 » sur l'autre face.

Candesartan EG 16 mg : comprimé rond, de 7 mm, de couleur rose (non uniforme, avec de possibles petits points de couleur plus foncée ou blanche), comportant une barre de cassure sur une face et l'inscription « 16 » sur l'autre face.

Candesartan EG 32 mg : comprimé rond, de 9,5 mm, de couleur rose (non uniforme, avec de possibles petits points de couleur plus foncée ou blanche), comportant une barre de cassure sur une face et l'inscription « 32 » sur l'autre face.

Le comprimés de 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Candesartan EG 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 adjuvant 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

Posologie en hypertension

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

L'effet antihypertenseur maximum est atteint dans les 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle ne peut pas être 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 EG peut également être co-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.

Patients âgés

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

Patients souffrant de diminution du volume 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 diminution éventuelle du volume intravasculaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

La posologie initiale est de 4 mg chez les patients souffrant de troubles de la fonction rénale, y compris chez les patients sous hémodialyse. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse. Il existe une expérience limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale très sévère ou au stade terminal (clairance de créatinine [ClCr] < 15 ml/minute) (voir rubrique 4.4).

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 EG est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et/ou de cholestase (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Patients noirs

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins prononcé chez les patients noirs que chez les autres patients. Par conséquent, il peut être plus fréquemment nécessaire d'augmenter la dose de Candesartan EG et d'instaurer un autre traitement concomitant pour contrôler la pression artérielle des patients noirs par rapport aux autres patients (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 6 à < 18 ans :

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

- Chez 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.
- Chez 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 diminution du volume intravasculaire (p. ex., les patients traités avec des diurétiques, particulièrement ceux présentant un trouble de la fonction rénale), le traitement avec Candesartan EG devra être initié sous étroite surveillance et une dose d'initiation plus faible que la dose initiale habituellement recommandée (mentionnée ci-dessus) devra être envisagée (voir rubrique 4.4).

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

Patients pédiatriques noirs

L'effet antihypertenseur du candésartan est plus faible chez les patients noirs que chez les autres patients (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 étudiées. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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

Posologie en insuffisance cardiaque

La posologie initiale habituelle recommandée de Candesartan EG 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 dose tolérée maximale 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 EG peut être administré en association avec d'autres traitements pour l'insuffisance cardiaque, y compris des IECA, 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 EG peut être utilisé en même temps qu'un IECA. L'association d'un IECA, d'un diurétique d'épargne potassique et de Candesartan EG n'est pas recommandée et doit être envisagée uniquement après une évaluation rigoureuse des bénéfices potentiels et des risques (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 diminution du volume intravasculaire, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Candesartan EG 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 EG doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Trouble sévère de la fonction hépatique et/ou cholestase.
- Enfants de moins de 1 an (voir rubrique 5.3).
- L'association de Candésartan EG à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou un trouble de la fonction 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

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

Il est établi que l'association d'IECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et diminution de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IECA, 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 médecin spécialiste et avec un contrôle étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

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

Insuffisance rénale

Comme avec les autres médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, des altérations de la fonction rénale peuvent être attendues chez certains patients à risque traités par Candésartan EG.

Lorsque Candésartan EG est utilisé chez des patients hypertendus atteints de trouble de la fonction 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 terminale (ClCr < 15 ml/minute). Chez ces patients, Candésartan EG doit être titré avec prudence 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 Candésartan EG, il est recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques de la créatinine et du potassium. Aucun patient présentant une créatinine sérique > 265 µmol/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

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

Traitement concomitant par un IECA en cas d'insuffisance cardiaque

Le risque d'effets indésirables, en particulier d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), peut augmenter quand Candésartan EG est utilisé en association avec un IECA. La triple association d'un IECA, d'un antagoniste de l'aldostérone et de candésartan n'est pas non plus recommandée. L'utilisation de ces associations doit uniquement se faire sous le contrôle d'un médecin spécialiste et il faut surveiller étroitement la fonction rénale, les électrolytes et la pression artérielle du patient.

Les IECA et les bloqueurs 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 EG doit être titré avec précaution en surveillant attentivement la pression artérielle chez les patients sous hémodialyse.

Sténose de l'artère rénale

Les autres 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 et de la créatinine sériques chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique.

Transplantation de rein

Il existe des données cliniques limitées sur l'utilisation de candésartan chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Hypotension

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une hypotension peut survenir lors d'un traitement par Candesartan EG. Ceci peut également se produire chez les patients hypertendus présentant une diminution du volume 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 diminution du volume intravasculaire (p. ex. les patients traités avec des diurétiques, particulièrement ceux présentant un trouble de la fonction rénale), 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 nécessiter l'utilisation de liquides intraveineux et/ou d'un traitement vasopresseur.

Sténose des valvules aortique et mitrale (cardiomyopathie hypertrophique obstructive)

Comme avec les autres vasodilatateurs, la prudence est de rigueur chez les patients souffrant de sténose hémodynamiquement significative des valvules 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 Candesartan EG n'est donc pas recommandée chez cette population.

Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante de Candesartan EG 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 (par exemple l'héparine, combinaisons de triméthoprime/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 Candesartan EG. Il est recommandé de contrôler régulièrement le potassium sérique. L'association d'un IECA, d'un diurétique d'épargne potassique (par exemple la spironolactone) et de Candesartan EG 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 section 4.8). Ces patients ont présenté des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées. Les symptômes ont disparu 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 place jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Général

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple 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 d'autres agents antihypertenseurs, une diminution importante 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 des médicaments capables d'abaisser la pression artérielle, qu'ils soient prescrits en tant qu'antihypertenseurs ou pour d'autres indications.

Grossesse

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 autre traitement antihypertenseur 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 autre traitement doit être débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Candesartan EG contient du lactose

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

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

Les 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 démontrée.

L'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments potassiques, de substituts salins contenant du potassium ou d'autres médicaments (p. ex. héparine) peut conduire à une augmentation des taux de potassium. Il y a lieu de surveiller le 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'IECA. Un effet similaire peut se produire avec les ARAII. L'utilisation de candésartan avec du lithium n'est pas recommandée. Si ce combinaison 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 utilisés de manière concomitante avec des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. inhibiteurs COX-2 sélectifs, acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et AINS non sélectifs).

Comme avec les IECA, l'utilisation concomitante d'ARAII 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 un trouble de la fonction rénale préexistant. Cette association doit être administrée avec précaution, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être bien hydratés et un contrôle de la fonction rénale doit être envisagé après l'instauration 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'IECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une incidence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et des troubles 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 n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des ARAII n'est pas recommandée durant 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 études épidémiologiques concernant le risque de tératogénéicité associé à un traitement par IECA durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes. Cependant, une légère augmentation de 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 absolument nécessaire, les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur 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 autre traitement doit être débuté.

Le traitement par ARAII au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité chez l'homme (trouble 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 au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, il est recommandé de faire un contrôle par échographie de la fonction rénale et du crâne.

Les enfants 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 candésartan pendant l'allaitement, Candésartan EG n'est pas recommandé. Il est recommandé 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 que des vertiges et de la fatigue peuvent apparaître avec Candésartan EG.

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 corrélation avec la posologie ni avec l'âge. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables avec le candésartan cilexétel (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 cilexétel ont été définis en se basant sur une incidence d'effets indésirables liés au candésartan 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 sensations vertigineuses/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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
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	Etourdissements/vertiges, céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, <u>angioedème intestinal</u>
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très rare	Elévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Angio-œdème, éruption, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Douleur dorsale, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	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 de candésartan sur les résultats d'analyses 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 paramètres biologiques chez les patients traités par Candésartan EG n'est pas nécessaire. Il est cependant recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques de potassium et de créatinine chez les patients présentant des troubles de la fonction 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 systèmes d'organes, la fréquence des événements indésirables chez les enfants est classée sous « fréquent/peu fréquent ». Bien que la nature et la sévérité des effets indésirables soient 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, en particulier :

- Les céphalées, les sensations vertigineuses 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 rhinopharyngites, 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 chez les adultes.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le profil d'effets indésirables de candésartan 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 d'essai clinique CHARM, dans lequel des doses de candésartan cilexétel allant jusqu'à 32 mg (n = 3 803) ont été comparées 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 événements ont été plus fréquents chez les patients âgés de plus de 70 ans, chez les diabétiques et chez les patients qui ont reçu d'autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier un IECA 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	Effets indésirables
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, céphalée
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, <u>angioedème intestinal</u>
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale ou hépatite
Affections de la peau et du tissu	Très rare	Angio-œdème, éruption, urticaire,

sous-cutané		démangeaisons
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Douleur dorsale, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Troubles de la fonction rénale, incluant insuffisance rénale chez les patients à risque (voir rubrique 4.4)

Résultats biologiques

L'hyperkaliémie et les troubles de la fonction rénale sont fréquents chez les patients traités par candésartan 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.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.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 principale manifestation d'un surdosage est probablement une hypotension et des sensations vertigineuses. Dans des cas isolés de surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétel) 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, simples, code ATC: C 09 CA 06

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 cilexétel 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 IECA, l'incidence de la toux était plus faible chez les patients traités par candésartan cilexétel. 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 cilexétel, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle, quelle que soit la dose, est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé. Selon une méta-analyse, l'effet 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 cilexétel 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 1 268 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 cilexétel 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 cilexétel 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 cilexétel est associé à l'amlodipine ou à la fêlodipine.

Les médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone ont un effet antihypertenseur moins prononcé chez les patients noirs (population ayant en général un statut de rénine basse) par rapport aux autres patients. C'est également le cas pour le candésartan. Dans un essai d'expérience clinique en ouvert mené chez 5 156 patients souffrant d'hypertension diastolique, la diminution de la pression artérielle lors du traitement par candésartan était significativement plus faible chez les patients noirs que chez les autres patients (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 le débit de 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 de type 2 et de microalbuminurie, un traitement antihypertenseur avec le candésartan cilexétel a réduit l'excrétion urinaire d'albumine (rapport albumine/créatinine moyen: 30 % avec un intervalle de confiance à 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 mené auprès

de 4 937 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 1 000 années-patients dans le groupe de contrôle (risque relatif : 0,89, IC 95 % 0,75 à 1,06, p = 0,19).

L'utilisation de l'association d'un IECA 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 IECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IECA 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 IECA 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 maladie cardiovasculaire. 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.

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 cilexétil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Le candésartan, aux doses regroupées, a réduit la PAS en position assise de 10,2 mmHg ($p < 0,0001$) et la PAD en position assise de 6,6 mmHg ($p = 0,0029$), à partir de la valeur initiale. Dans le groupe placebo, une réduction a également été notée, de 3,7 mmHg pour la PAS en position assise ($p = 0,0074$) et de 1,80 mmHg pour la PAD en position assise ($p = 0,0992$) à partir de la valeur initiale. Malgré l'effet placebo notable, toutes les doses individuelles de candésartan (et toutes les doses regroupées) étaient significativement supérieures au placebo. La réponse maximale de réduction de la pression artérielle chez les enfants de moins et de plus de 50 kg a été atteinte respectivement avec des doses de 8 mg et 16 mg, et l'effet a atteint un plateau après celles-ci.

Parmi les enfants enrôlés dans l'étude, 47 % étaient des patients noirs et 29 % étaient de sexe féminin ; l'âge moyen +/- écart-type était de 12,9 +/- 2,6 ans. Chez les enfants âgés de 6 à < 17 ans, il y avait une tendance à un effet moindre sur la pression artérielle chez les patients noirs par rapport aux autres patients.

Insuffisance cardiaque

Un traitement par candésartan cilexétil 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 ($n = 2\,028$), portant sur des patients avec FEVG ≤ 40 % qui n'étaient pas traités par un IECA en raison d'une intolérance (surtout en raison d'une toux, 72 %), CHARM-Added ($n = 2\,548$), menée chez des patients avec FEVG ≤ 40 % et traités par un IECA, 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 et ont été traités soit par placebo, soit par candésartan cilexétil (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 cilexétil (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 %. Trente-trois pour cent 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 cilexétil 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 bêta-bloquants et des IECA, et l'effet favorable a été obtenu indépendamment du fait que les patients prenaient les IECA 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 ≤ 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.

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 du comprimé, par rapport à la 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 dans les 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 (> 99 %). Le volume de distribution apparent du candésartan est de 0,1 l/kg.

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

Biotransformation et élimination

Le candésartan est éliminé principalement sous forme inchangée par voies urinaire et biliaire et il est faiblement éliminé par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles ne suggèrent 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 administrations répétées.

La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg, avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan se fait aussi bien par filtration glomérulaire que par sécrétion tubulaire active. Après une dose unique orale de candésartan cilexétel marqué au ^{14}C , 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 patients âgés (> 65 ans) la C_{\max} et l'ASC du candésartan sont augmentées d'approximativement 50 % et 80 % respectivement, par comparaison aux patients plus jeunes. Néanmoins, la réponse de la pression artérielle et l'incidence des effets 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 après 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 atteints de troubles sévères de la fonction rénale. 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, toutes deux menées chez 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 de troubles sévères de la fonction hépatique.

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 probabilité d'une relation 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 avoir une relation 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 probabilité d'une relation 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 comparable à celle des adultes recevant une même dose.

La pharmacocinétique du candésartan 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 à fortes doses, le candésartan a eu des effets sur les reins et sur les globules rouges chez la souris, le rat, le chien et le singe. Le candésartan a occasionné 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 d'urée et de créatinine) ont été induits par le candésartan et peuvent être secondaires à l'effet hypotenseur, entraînant des modifications du flux sanguin rénal. De plus, le candésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules

juxtaglomérulaires. On pense que ces modifications étaient induites par les effets pharmacologiques du candésartan. L'hyperplasie/l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires ne semblent pas avoir de pertinence clinique chez l'homme aux doses thérapeutiques du candésartan.

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, on pense que ces effets résultent 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 (No observed effect level [NOEL]) n'a été identifiée dans ces études, la marge de sécurité pour l'effet sur le poids du cœur et la pertinence clinique de ces observations ne sont pas connues.

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

Les données fournies par les études 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 important 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 EG (voir rubrique 4.3).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Carmellose calcique
Macrogol 8000
Stéarate de magnésium
Oxyde de fer rouge (E-172) (8 mg, 16 mg et 32 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont disponibles dans les présentations suivantes :

Présentations de 2 mg :

Plaquette en PVC/Aluminium : 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 comprimés

Flacons en PEHD avec bouchon en PP et un dessiccant en gel de silice : 140 comprimés

Présentations de 4 mg :

Plaquette en PVC/Aluminium : 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 comprimés

Flacons en PEHD avec bouchon en PP et un dessiccant en gel de silice : 100 comprimés

Présentations de 8 mg :

Plaquette en PVC/Aluminium : 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 comprimés

Flacons en PEHD avec bouchon en PP et un dessiccant en gel de silice : 100 comprimés

Présentations de 16 mg :

Plaquette en PVC/Aluminium : 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 comprimés

Flacons en PEHD avec bouchon en PP et un dessiccant en gel de silice : 100 comprimés

Présentations de 32 mg :

Plaquette en PVC/Aluminium : 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 comprimés

Flacons en PEHD avec bouchon en PP et un dessiccant en gel de silice : 100 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 EG 2 mg comprimés (Plaquette) : BE : BE663816 / LU : 2025030056

Candesartan EG 2 mg comprimés (Flacons en PEHD) : BE : BE663817 / LU : 2025030056

Candesartan EG 4 mg comprimés (Plaquette) : BE : BE663818 / LU : 2025030057

Candesartan EG 4 mg comprimés (Flacons en PEHD) : BE : BE663819 / LU : 2025030057

Candesartan EG 8 mg comprimés (Plaquette) : BE : BE663820 / LU : 2025030058

Candesartan EG 8 mg comprimés (Flacons en PEHD) : BE : BE663821 / LU : 2025030058

Candesartan EG 16 mg comprimés (Plaquette) : BE : BE663822 / LU : 2025030059

Candesartan EG 16 mg comprimés (Flacons en PEHD) : BE : BE663823 / LU : 2025030059

Candesartan EG 32 mg comprimés (Plaquette) : BE : BE663824 / LU : 2025030060

Candesartan EG 32 mg comprimés (Flacons en PEHD) : BE : BE663825 / LU : 2025030060

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

Date de première autorisation : 24/01/2025

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 08/2025