ANSM - Mis à jour le : 24/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CANDESARTAN TEVA 8 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Candésartan cilexétil..... 8,00 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 43,725 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé rose, en forme de gélule, de 7,7 mm de long et 3,5 mm de large, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces. Le comprimé comporte la mention « C|8 » gravée sur une face et la mention « 8|C » gravée sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CANDESARTAN TEVA est indiqué dans :

- le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

- le traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche ? 40 %) :
  - en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
  - en cas d'intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, comme traitement additionnel à un traitement par IEC chez des patients symptomatiques, malgré l'utilisation d'une thérapie optimale (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie dans l'hypertension artérielle

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

CANDESARTAN TEVA peut également être administré en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). L’ajout d'hydrochlorothiazide a montré un effet antihypertenseur additif avec différentes doses de CANDESARTAN TEVA.

Patients âgés

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

Patients présentant une déplétion du volume intravasculaire

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

Insuffisance rénale

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

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 TEVA est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une 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. En conséquence, l’augmentation des doses de CANDESARTAN TEVA et le recours à un traitement associé peuvent être plus fréquemment nécessaires 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.

- Patients pesant moins de 50 kg : chez les patients dont la pression artérielle est mal contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu’à 8 mg par jour maximum.

- Patients pesant 50 kg ou plus : chez les patients dont la pression artérielle est mal contrôlée, la dose peut être augmentée à 8 mg par jour puis à 16 mg par jour si besoin (voir rubrique 5.1).

Les doses de plus de 32 mg n’ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques.

La majeure partie de l’effet antihypertenseur est atteinte au cours de 4 semaines.

Pour les enfants avec une possible hypovolémie (par exemple patients traités par diurétiques, en particulier ceux qui présentent une altération de la fonction rénale), le traitement par candésartan doit être initié sous surveillance médicale étroite et il convient d’envisager une dose initiale moins élevée que la dose initiale habituelle mentionnée ci-dessus (voir rubrique 4.4).

Le candésartan n’a pas été étudié chez les enfants présentant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2 (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 âgés de moins de 6 ans

La sécurité et l’efficacité du médicament n’ont pas été établies chez les enfants âgés de 1 à 6 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation ne peut être formulée concernant la posologie.

Le candésartan est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins d’un an (voir rubrique 4.3).

Posologie dans l'insuffisance cardiaque

La dose initiale habituellement recommandée est de 4 mg de CANDESARTAN TEVA par jour en une prise. La posologie sera augmentée jusqu'à la dose cible de 32 mg une fois par jour (posologie maximale) ou jusqu’à la plus forte dose tolérée en doublant la dose à intervalles d'au moins 2 semaines (voir rubrique 4.4). L'évaluation des patients insuffisants cardiaques doit toujours inclure des évaluations de la fonction rénale dont le suivi des taux sériques de créatinine et de potassium. CANDESARTAN TEVA peut être administré en association à d’autres traitements de l'insuffisance cardiaque, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les bêta-bloquants, les diurétiques, les 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 TEVA peut être administré en même temps qu’un inhibiteur de l’enzyme de conversion (IEC). L’association d’un IEC, d’un diurétique hyperkaliémiant et de CANDESARTAN TEVA n’est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et risques éventuels (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Populations particulières

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CANDESARTAN TEVA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour le traitement de l’insuffisance cardiaque. Aucune donnée n’est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

CANDESARTAN TEVA doit être administré en une seule prise par jour pendant ou en dehors des repas.

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.
- Enfants âgés de moins d'un an (voir rubrique 5.3).
- L'association de CANDESARTAN TEVA à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 mL/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

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

Quand CANDESARTAN TEVA est utilisé chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale très sévère ou terminale (clairance de la créatinine 15 mL/min). Chez ces patients, la dose de CANDESARTAN TEVA doit être ajustée en procédant à une surveillance étroite de la pression artérielle.

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

Population pédiatrique, incluant les patients pédiatriques présentant une atteinte de la fonction rénale

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

Traitement concomitant avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans l'insuffisance cardiaque

Le risque d'effets indésirables, en particulier d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), peut augmenter quand CANDESARTAN TEVA est utilisé en association avec un IEC (voir rubrique 4.8).

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

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

Hémodialyse

Durant la dialyse, la pression artérielle peut être particulièrement sensible au blocage des récepteurs AT_1, en raison de l'hypovolémie et de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, les doses de CANDESARTAN TEVA doivent être ajustées progressivement avec une surveillance étroite de la pression artérielle des patients hémodialysés.

Sténose des artères rénales

Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), peuvent accroître l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique.

Transplantation rénale

L'expérience clinique est limitée en ce qui concerne l'administration de CANDESARTAN TEVA chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Hypotension artérielle

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

Chez les enfants présentant une possible déplétion du volume intravasculaire (par exemple, les patients traités avec des diurétiques, en particulier ceux présentant une fonction rénale altérée), le traitement avec CANDESARTAN TEVA devra être initié sous surveillance médicale étroite et une dose d'initiation plus faible devra être envisagée (voir rubrique 4.2).

Anesthésie et intervention chirurgicale

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

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

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

Hyperaldostéronisme primaire

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

Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante de CANDESARTAN TEVA et de diurétiques hyperkaliémiants, de suppléments de potassium et de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple, l'héparine, le cotrimoxazole aussi connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut entraîner une élévation de la kaliémie chez les patients hypertendus. La surveillance de la kaliémie devra être réalisée si nécessaire.

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

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

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

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

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

Angiœdème intestinal

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

En général

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

vasculaire ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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

Grossesse

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

Chez les patientes ayant eu leurs premières règles, la possibilité d'une grossesse doit être évaluée régulièrement. Les informations nécessaires doivent être fournies aux patientes et/ou les actions nécessaires doivent être entreprises pour prévenir tout risque d'exposition durant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Excipient(s)

Lactose

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

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

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant le risque d'utilisation des ARA II ; cependant, un risque similaire aux IEC peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nourrissons de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'informations disponibles sur l'utilisation de CANDESARTAN TEVA au cours de l'allaitement, ce médicament est déconseillé ; il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, en particulier chez le nouveau-né ou le prématuré.

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

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

4.8. Effets indésirables

Traitement de l'hypertension artérielle

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

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

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

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

Classe de système d’organe	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Infections et infestations	Fréquent	Infection respiratoire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissement/vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, angiœdème intestinal
	Indéterminée	Diarrhée
Affections hépato-biliaires	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Angiœdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs	Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (Voir rubrique 4.4)

Biologie

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

Population pédiatrique

La sécurité du candésartan cilexétil a été contrôlée chez 225 enfants et adolescents présentant une hypertension, âgés de 6 à 18 ans, au cours d'une étude clinique d'efficacité et d'une étude en ouvert d'une durée d'un an (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables chez les enfants se classent comme fréquents/peu fréquents pour presque toutes les différentes classes de systèmes d'organes. Tandis que la nature et la gravité des événements indésirables sont similaires à celles observées chez les adultes (voir tableau ci-dessus), la fréquence globale de tous les événements indésirables est plus élevée chez les enfants et les adolescents, en particulier pour les événements suivants :

- Les céphalées, les étourdissements et les infections des voies respiratoires supérieures sont très fréquents (? 1/10) chez les enfants et fréquents (? 1/100, 1/10) chez les adultes.
- La toux est très fréquente (? 1/10) chez les enfants et très rare (1/10 000) chez les adultes.
- L'éruption cutanée est fréquente (? 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 (? 1/1 000, 1/100) chez les enfants et très rares (1/10 000) chez les adultes.
- L'arythmie sinusale, la rhinopharyngite, la pyrexie sont fréquentes (? 1/100, 1/10) et les douleurs oropharyngées sont très fréquentes (? 1/10) chez l'enfant ; mais aucun de ces effets n'est rapporté chez l'adulte. Cependant, ce sont des maladies temporaires et très répandues chez les enfants.

Le profil de sécurité global du candésartan cilexétil chez les patients pédiatriques ne présente pas de différences significatives avec le profil de sécurité chez les adultes.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le profil des événements indésirables de CANDESARTAN TEVA chez les patients insuffisants cardiaques était cohérent avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients. Dans le programme clinique CHARM, comparant le candésartan à des doses allant jusqu'à 32 mg (n=3 803) à un placebo (n=3 796), 21,0 % des patients du groupe candésartan cilexétil et 16,1 % des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale.

Ces événements sont plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans, les diabétiques, ou les sujets ayant reçu d'autres traitements qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier les IEC et/ou la spironolactone.

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

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperkaliémie
	Très rare	Hyponatrémie
Affections du système nerveux	Très rare	Etourdissement, céphalées
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, angiœdème intestinal
	Indéterminé	Diarrhée
Affections hépato-biliaires	Très rare	Elévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Angiœdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques, des tissus conjonctif	Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)

Biologie

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Symptômes

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

Conduite à tenir

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

Le candésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d’action

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et d'autres affections cardiovasculaires. Elle participe également à la pathogénèse de l'hypertrophie et des dommages des organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'homéostasie hydrosodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT_1).

Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexétil est une prodrogue adaptée à la prise orale. Il est rapidement transformé, après administration orale, en candésartan, la substance active, par hydrolyse d’un groupement ester au cours de l’absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARA II, sélectif des récepteurs AT_1, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candésartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Il n'y a aucun effet sur l'enzyme de conversion, et n'entraîne aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients traités par candésartan cilexétil. Le candésartan n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT_1) se traduit par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Efficacité et sécurité clinique

Hypertension artérielle

Dans l'hypertension artérielle, le candésartan entraîne une réduction dose-dépendante prolongée de la pression artérielle. L'activité antihypertensive est due à la diminution des résistances périphériques systémiques, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'hypotension importante ou exagérée après administration de la première dose ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

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

Lorsque le candésartan cilexétil est associé à l'hydrochlorothiazide, les effets hypotenseurs sont additifs. Une augmentation de l'effet antihypertenseur est également observée lorsque le candésartan cilexétil 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 noirs (généralement une population à rénine basse) que chez les autres patients. C'est également le cas pour le candésartan. Dans un essai clinique en ouvert de 5 156 patients souffrant d'hypertension diastolique, la réduction de la pression artérielle pendant un traitement par candésartan a été significativement plus faible chez les patients noirs que chez les 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 maintient ou augmente le débit de filtration glomérulaire tandis que la résistance vasculaire rénale et la fraction de filtration sont diminuées. Dans un essai clinique de 3 mois chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2 et de microalbuminurie, le traitement antihypertenseur par candésartan cilexétil a réduit la sécrétion urinaire d'albumine (rapport albumine/créatinine, moyenne de 30 %, intervalle de confiance (IC) à 95 % de 15 à 42 %). Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'effet du candésartan sur l'évolution de la néphropathie diabétique.

Les effets du candésartan cilexétil 8 mg à 16 mg (dose moyenne de 12 mg), une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont été évalués dans un essai clinique randomisé de 4 937 patients âgés (de 70 à 89 ans ; 21 % âgés de 80 ans ou plus) présentant une hypertension légère à modérée qui ont été suivis pendant une durée moyenne de 3,7 ans (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Les patients recevaient du candésartan cilexétil ou un placebo en addition à un autre traitement antihypertenseur si nécessaire.

La pression artérielle a été réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan, et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le critère principal d'évaluation (mortalité cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral non mortel et infarctus du myocarde non mortel). 26,7 événements pour 1 000 patients-années ont été mis en évidence dans le groupe candésartan contre 30,0

événements pour 1 000 patients-années dans le groupe témoin (risque relatif 0,89, IC à 95 % de 0,75 à 1,06, *p* = 0,19).

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

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

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

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

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

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

Insuffisance cardiaque

Le traitement par candésartan cilexétil réduit la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque et améliore les symptômes des patients présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche, comme démontré dans le programme d'études CHARM (*Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*).

Ce programme d'essais en double aveugle, contrôlés *versus* placebo conduit chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) de classe fonctionnelle II à IV de la NYHA était constitué de trois études distinctes : CHARM-Alternative (n = 2 028) chez des patients ayant une FEVG ? 40 % non traités par IEC en raison d'une intolérance (essentiellement en raison de la toux, 72 %), CHARM-Added (n = 2 548) chez des patients ayant une FEVG ? 40 % traités par IEC et CHARM-Preserved (n = 3 023) chez des patients ayant une FEVG > 40 %. Les patients bénéficiant d'un traitement optimal de leur ICC au début de l'étude ont été randomisés pour recevoir un placebo ou du candésartan cilexétil (dose allant de 4 mg ou 8 mg une fois par jour jusqu'à 32 mg une fois par jour ou jusqu'à la plus forte dose tolérée, dose moyenne de 24 mg) et ont été suivis pendant une durée médiane de 37,7 mois. Après 6 mois de traitement, 63 % des patients qui prenaient toujours du candésartan cilexétil (89 %) recevaient la dose cible de 32 mg.

Dans l'étude CHARM-Alternative, le critère principal composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, rapport de risques (RR) 0,77 (IC à 95 % : de 0,67 à 0,89, *p* 0,001). Ceci correspond à une diminution du risque relatif de 23 %. Le critère principal est survenu chez 33 % des

patients sous candésartan (IC à 95 % : de 30,1 à 36,0) et 40 % des patients sous placebo (IC à 95 % : de 37,0 à 43,1), la différence absolue était de 7,0 % (IC à 95 % : de 11,2 à 2,8). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 14 patients ont dû être traités pendant la durée de l'étude. Le critère composite de mortalité toutes causes ou première hospitalisation pour ICC était significativement réduit avec le candésartan, RR 0,80 (IC à 95 % : de 0,70 à 0,92, *p* = 0,001).

Le critère principal est survenu chez 36,6 % des patients sous candésartan (IC à 95 % : de 33,7 à 39,7) et 42,7 % des patients sous placebo (IC à 95 % : de 39,6 à 45,8), la différence absolue était de 6,0 % (IC à 95 % : de 10,3 à 1,8). Les deux composantes de ces critères d'évaluation composite, mortalité et morbidité (hospitalisation pour ICC) ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexétil a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (*p* = 0,008).

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

Dans l'étude CHARM-Preserved, aucune réduction statistiquement significative n'a été obtenue pour le critère principal composite de mortalité cardiovasculaire ou première hospitalisation pour ICC, RR 0,89 (IC à 95 % : de 0,77 à 1,03, *p* = 0,118).

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

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

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

Population pédiatrique – hypertension

Les effets antihypertenseurs du candésartan ont été évalués chez des enfants âgés de 1 à 6 ans et de 6 à 17 ans présentant une hypertension dans deux études randomisées multicentriques en double aveugle d’une durée de 4 semaines portant sur plusieurs doses différentes.

Chez les enfants âgés de 1 à 6 ans, 93 patients, dont 74 % avec une pathologie rénale, ont été randomisés en vue de recevoir une dose de candésartan cilexétil en suspension par voie orale

dosée à 0,05, 0,20 ou 0,40 mg/kg une fois par jour. La méthode principale d'analyse était la diminution dans les changements de la pression artérielle systolique (PAS) considérée en fonction de la dose. La PAS et la pression artérielle diastolique (PAD) ont diminué de 6,0/5,2 à 12,0/11,1 mmHg à partir du début de l'étude et en passant par les trois doses de candésartan cilexétil. Cependant, comme il n'y avait pas de groupe placebo, l'ampleur réelle des effets sur la pression artérielle demeure incertaine, ce qui rend l'évaluation du rapport bénéfice/risque difficile pour cette tranche d'âge.

Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, 240 patients ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit une dose faible, moyenne ou élevée de candésartan cilexétil, avec un rapport 1/2/2/2. Pour les enfants pesant moins de 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Pour les enfants pesant plus de >50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Pour l'ensemble des doses du candésartan, la PAS en position assise a été réduite de 10,22 mmHg (*P* 0,0001) et la PAD en position assise (*P* = 0,0029) a été réduite de 6,56 mmHg par rapport au début de l'étude. Dans le groupe placebo, une baisse de 3,667 mmHg a également été observée pour la PAS en position assise (*p* = 0,0074), et une baisse de 1,80 mmHg a été observée pour la PAD en position assise (*p* = 0,0992) par rapport au début de l'étude. Malgré l'effet placebo important, toutes les doses individuelles de candésartan (de même que toutes les doses réunies) se sont révélées largement supérieures au placebo. La réponse maximale en termes de diminution de la pression artérielle chez les enfants de poids inférieur ou supérieur à 50 kg a été atteinte pour les doses de 8 mg et de 16 mg respectivement, et les effets se sont stabilisés une fois ce point atteint.

Parmi les participants, il y avait 47 % de patients noirs et 29 % de femmes ; l'âge moyen +/- écart-type était de 12,9 ans +/- 2,6 ans. Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, les effets sur la tension artérielle avaient tendance à être moins importants chez les patients noirs que chez les autres patients.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

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

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

Biotransformation et élimination

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

d'accumulation lors d'administrations répétées.

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

Pharmacocinétiques dans les populations particulières

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

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la C_{max} et l'ASC du candésartan augmentent après administration répétée d'environ 50 % et 70 % respectivement, mais la demi-vie d'élimination $t_{½}$ n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont d'environ 50 % et 110 % respectivement. La $t_{½}$ terminale du candésartan est approximativement doublée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'ASC du candésartan des patients hémodialysés est similaire à celle des patients présentant une insuffisance rénale sévère.

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

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques du candésartan ont été évaluées chez des enfants atteints d’hypertension 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 10 à 25 kg ont reçu une dose unique de 0,2 mg/kg sous forme de suspension orale. Il n’y avait pas de corrélation entre la C_{max} ainsi que l’ASC et l’âge ou le poids. Aucune donnée concernant la clairance n’a été collectée. Ainsi, la possibilité d’une corrélation entre la clairance et le poids/l’âge dans cette population reste indéterminée.

Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, 22 enfants ont reçu une dose unique de 16 mg sous forme de comprimé. Il n’y avait pas de corrélation entre la C_{max} ainsi que l’ASC et l’âge. Cependant, il semble y avoir une forte corrélation entre le poids et la C_{max} (p = 0,012) ainsi que l’ASC (p = 0,011). Aucune donnée concernant la clairance n’a été collectée. Ainsi, la possibilité d’une corrélation entre la clairance et le poids/l’âge dans cette population reste indéterminée.

Les enfants âgés de plus de 6 ans ont présenté une exposition similaire à celle des adultes à qui l’on a administré la même dose.

Les propriétés pharmacocinétiques du candésartan cilexétil n’ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques âgés de moins de 1 an.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

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

Lors d'études précliniques chez les rats nouveau-nés et juvéniles à tension normale, le candésartan a causé une diminution de la masse corporelle et de la masse du cœur. De même que chez les animaux adultes, ces effets sont considérés comme résultant de l'action pharmacologique du candésartan. A la dose la plus basse de 10 mg/kg, l'exposition au candésartan cilexétil était 12 à 78 fois supérieure aux niveaux détectés chez les enfants âgés de 1 à 6 ans ayant reçu du candésartan cilexétil à une dose de 0,2 mg/kg, et 7 à 54 fois supérieure aux niveaux détectés chez les enfants âgés de 6 à 17 ans ayant reçu du candésartan cilexétil à une dose de 16 mg. Comme aucune dose sans effet observable n'a été identifiée au cours de ces études, la marge de sécurité pour les effets sur la masse du cœur ainsi que la pertinence clinique de ces découvertes sont inconnues.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle primordial dans le développement des reins *in utero*. Il a été démontré que le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone provoque un développement anormal des reins chez les très jeunes souris. L'administration de médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peut altérer le développement normal des reins. De ce fait, les enfants âgés de moins d'un an ne doivent pas recevoir de candésartan (voir rubrique 4.3).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs prégélatinisé, povidone K-30, carmellose calcique, cellulose microcristalline (E460), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, poloxamer 188, oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50 x 1 doses unitaires (conditionnement hospitalier), 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 ou 300 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC – PVC/PVAC/Aluminium/OPA).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 266 301 2 6 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/PVC-Aluminium/OPA/PVC/PVAC)
- 34009 266 302 9 4 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/OPA/PVC-Aluminium/OPA/PVC/PVAC)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I