

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Candésartan cilexetil ..... 8,00 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient: ce médicament contient 190,12 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé blanc, rond, biconvexe, avec une barre de cassure sur les deux faces, et « CC » gravé sur une face et « 08 » sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament 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  $\leq 40$  %) en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ([voir rubrique 5.1](#)).

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie dans l'hypertension artérielle

La dose initiale et d'entretien habituelle recommandée de ce médicament 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.

Ce médicament peut également être administré en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs. L'ajout d'hydrochlorothiazide a montré un effet antihypertenseur additif avec différentes doses de candésartan.

###### *Patient âgé*

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

###### *Patient 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](#)).

###### *Patient insuffisant rénal*

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](#)).

### *Patient insuffisant 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. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase ([voir rubriques 4.3](#) et [5.2](#)).

### *Patient noir*

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins important chez les patients noirs que chez les autres patients. En conséquence, l'augmentation des doses de ce médicament 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](#)).

### **Posologie dans l'insuffisance cardiaque**

La dose initiale habituellement recommandée est de 4 mg 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. Le candésartan 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. L'association d'un IEC, d'un diurétique hyperkaliémiant (par exemple la spironolactone) et de candésartan 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 tolérance et l'efficacité de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Aucune donnée n'est disponible.

### **Mode d'administration**

Administration orale.

Ce médicament 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 au candésartan cilexetil ou à l'un des excipients.

Deuxième et troisième trimestres de la grossesse ([voir rubriques 4.4](#) et [4.6](#)).

Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### **Insuffisance rénale**

Chez les patients traités par ce médicament, 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 ce médicament 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 ce médicament 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 et plus, ainsi que chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Lors de l'augmentation de la dose de ce médicament, 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 avec une créatinine sérique > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

### Traitement associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans l'insuffisance cardiaque

Le risque d'effets indésirables, en particulier d'altération de la fonction rénale et d'hyperkaliémie, peut augmenter quand le candésartan est utilisé en association avec un IEC ([voir rubrique 4.8](#)). Les patients qui prennent ce traitement doivent faire l'objet d'une surveillance régulière et attentive.

#### Hémodialyse

Durant la dialyse, la pression artérielle peut être particulièrement sensible au blocage des récepteurs AT<sub>1</sub>, en raison de l'hypovolémie et de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, les doses de ce médicament doivent être ajustées progressivement avec une surveillance étroite de la pression artérielle des patients hémodialisés.

#### Sténose des artères rénales

Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), 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

Il n'y a pas d'expérience concernant l'administration de ce médicament chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

#### Hypotension artérielle

Pendant un traitement par ce médicament, 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.

#### 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 ce médicament n'est pas recommandée pour cette population.

#### Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante de candésartan et de diurétiques hyperkaliémifiants, 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) 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 ce médicament. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée. L'association d'un IEC, d'un diurétique hyperkaliémifiant (par exemple la spironolactone) et de candésartan n'est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques éventuels.

#### 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 à une insuffisance rénale aiguë. Des effets similaires ne peuvent être exclus avec les ARAII. 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 ARAll ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAll 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 ARAll doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. ([voir rubriques 4.3 et 4.6](#)).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

#### **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 (éthinyloestradiol/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) 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 ARAll. L'utilisation 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 ARAll 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'ARAll 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.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### Grossesse

L'utilisation des ARAll est déconseillée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ([voir rubrique 4.4](#)). L'utilisation des ARAll est contre-indiquée au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse ([voir rubriques 4.3 et 4.4](#)).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> 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 ARAll, cependant un risque similaire aux IEC peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARAll 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 ARAll doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAll au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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 2<sup>ème</sup> 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 nouveau-nés de mère traitée par ARAll doivent être surveillés sur le plan tensionnel ([voir rubriques 4.3 et 4.4](#)).

## Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de ce médicament 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 avec ce médicament doit être prise en compte.

## 4.8. Effets indésirables

### Traitement de l'hypertension artérielle

Dans les essais cliniques contrôlés, les événements 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 cilexetil (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 cilexetil ont été définis par une incidence d'événements 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 ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ):

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	Étourdissement/vertiges, céphalées
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées
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	Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques, des tissus conjonctif	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 ce médicament 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 lors d'une utilisation prolongée. Aucune surveillance régulière des paramètres biologiques n'est généralement nécessaire pour les patients recevant ce médicament. Toutefois, chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée.

### Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le profil des événements indésirables de Ce médicament 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 ce médicament à des doses allant jusqu'à 32 mg (n=3 803) à un placebo (n=3 796), 21,0 % des patients du groupe candésartan cilexetil 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	Étourdissement, céphalées
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées
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	Angio-œdème, 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 ce médicament pour une insuffisance cardiaque. Une surveillance périodique des taux sériques de créatinine et de potassium est recommandée (voir rubrique 4.4).

## 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 cilexetil) 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 RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II:** Code ATC **C09CA06**.

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 hydro-sodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT<sub>1</sub>).

Le candésartan cilexetil est une prodrogue adaptée à la prise orale. Il est rapidement transformé, après administration orale, en candésartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de

l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARAlI, sélectif des récepteurs AT<sub>1</sub>, 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 cilexetil. Le candésartan n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardio-vasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT<sub>1</sub>) 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.

### 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 cilexetil, 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 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, le candésartan cilexetil 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 cilexetil 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 cilexetil est associé à l'hydrochlorothiazide, les effets hypotenseurs sont additifs. Une augmentation de l'effet antihypertenseur est également observée lorsque le candésartan cilexetil 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 taux 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 cilexetil 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 cilexetil 8 mg à 16 mg (dose moyenne de 12 mg), une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire 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 cilexetil 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 cardio-vasculaire, 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,  $p = 0,19$ ).

### Insuffisance cardiaque

Le traitement par candésartan cilexetil réduit la mortalité cardio-vasculaire 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  $\leq$  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  $\leq$  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 cilexetil (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 cilexetil (89 %) recevaient la dose cible de 32 mg.

Dans l'étude CHARM-Alternative, le critère principal composite de mortalité cardio-vasculaire ou première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, risque relatif RR 0,77 (IC 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 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 cilexetil a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA ( $p=0,008$ ).

Dans l'étude CHARM-Added, le critère principal composite de mortalité cardio-vasculaire 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 35,2 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 % 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 cilexetil 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 cardio-vasculaire ou première hospitalisation pour ICC, RR 0,89 (IC95 % 0,77-1,03,  $p=0,118$ ).

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 (IC95 % 0,79-0,98,  $p=0,018$ ) ainsi que dans les trois études, RR 0,91 (IC95 % 0,83-1,00,  $p=0,055$ ).

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  $\leq$  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.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption et distribution

Après administration orale, le candésartan cilexetil 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 cilexetil. 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 (AUC) 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 cilxetil marqué au C<sup>14</sup>, 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.

### **Pharmacocinétique dans les populations particulières**

Chez les patients âgés (de plus de 65 ans) la C<sub>max</sub> et l'AUC 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 ce médicament chez les patients jeunes et les patients âgés ([voir rubrique 4.2](#)).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la C<sub>max</sub> et l'AUC du candésartan augmentent après administration répétée d'environ 50 % et 70 % respectivement, mais la demi-vie d'élimination t<sub>1/2</sub> n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes chez les patients en insuffisance rénale sévère sont d'environ 50 % et 110 % respectivement. La t<sub>1/2</sub> terminale du candésartan est approximativement doublée chez les patients en insuffisance rénale sévère. L'AUC du candésartan des patients hémodialysés est similaire à celle des patients en insuffisance rénale sévère.

Dans deux études, incluant toutes les deux des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de l'AUC 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.

## **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.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Docosate sodique, laurilsulfate de sodium, carmellose calcique, amidon de maïs prégélatinisé, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

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 MARCHÉ

### BIOGARAN

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92700 COLOMBES

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

- 415 667-3 ou 34009 415 667 3 8 : 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 669-6 ou 34009 415 669 6 7 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 670-4 ou 34009 415 670 4 9 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 671-0 ou 34009 415 671 0 0 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 672-7 ou 34009 415 672 7 8 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 673-3 ou 34009 415 673 3 9 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 675-6 ou 34009 415 675 6 8 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 676-2 ou 34009 415 676 2 9 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 677-9 ou 34009 415 677 9 7 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 678-5 ou 34009 415 678 5 8 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 679-1 ou 34009 415 679 1 9 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 681-6 ou 34009 415 681 6 9 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 415 682-2 ou 34009 415 682 2 0 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

#### **NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Emballage extérieur.

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable**

Candésartan cilexetil

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Candésartan cilexetil ..... 8,00 mg

Pour un comprimé sécable.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipient à effet notoire: lactose.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé sécable.

Boîte de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100.

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### **6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

#### **8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

#### **9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Sans objet.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

**BIOGARAN**  
15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92700 COLOMBES

**Exploitant**

**BIOGARAN**  
15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92700 COLOMBES

**Fabricant**

Sans objet.

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Plaquette thermoformée (PVD/PVDC/Aluminium).

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable**

Candésartan cilexetil

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Titulaire

**BIOGARAN**

Exploitant

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable**  
**Candésartan cilexetil**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

##### **Dans cette notice :**

1. QU'EST-CE QUE CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable ?
3. COMMENT PRENDRE CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

##### **1. QU'EST-CE QUE CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

#### Classe pharmacothérapeutique

Votre médicament s'appelle CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable. Le principe actif est le candésartan cilexetil. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Il agit en relâchant et en dilatant vos vaisseaux sanguins, ce qui aide à abaisser votre pression artérielle. Il aide également votre cœur à pomper plus facilement le sang vers toutes les parties de votre corps.

#### Indications thérapeutiques

Ce médicament est utilisé pour:

- traiter la pression artérielle élevée (hypertension) chez les adultes
- traiter l'adulte insuffisant cardiaque avec une fonction musculaire du cœur diminuée, en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou lorsque les IEC ne peuvent pas être utilisés (les IEC sont un groupe de médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque).

##### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable ?**

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## Contre-indications

### Ne prenez jamais CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable:

- si vous êtes allergique (hypersensible) au candésartan cilexetil ou à l'un des autres composants contenus dans CANDESARTAN BIOGARAN ([voir rubrique 6](#)).
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (il est également préférable d'éviter de prendre CANDESARTAN BIOGARAN en début de grossesse) ([voir rubrique « Grossesse »](#)).
- si vous souffrez d'une maladie sévère du foie ou d'une cholestase (problème d'obstruction des voies biliaires qui empêche la bile de sortir de la vésicule biliaire).
- Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une de ces situations vous concerne, parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre CANDESARTAN BIOGARAN.

## Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

### Faites attention avec CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable:

Avant de prendre, ou lorsque vous prenez CANDESARTAN BIOGARAN, veuillez indiquer à votre médecin

- si vous avez des problèmes cardiaques, hépatiques ou rénaux ou si vous êtes sous dialyse.
- si vous avez récemment subi une transplantation rénale.
- si vous avez des vomissements, que vous avez récemment eu des vomissements importants ou si vous avez de la diarrhée.
- si vous souffrez d'une maladie de la glande surrénale appelée syndrome de Conn (ou hyperaldostéronisme primaire).
- si votre pression artérielle est basse.
- si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral.
- vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte.
- CANDESARTAN BIOGARAN est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse ([voir rubrique Grossesse](#)).

Il est possible que votre médecin veuille vous voir plus souvent et réaliser certains examens si vous souffrez de l'une de ces pathologies.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, informez votre médecin ou votre dentiste que vous prenez CANDESARTAN BIOGARAN. En effet, associé à certains médicaments anesthésiques, CANDESARTAN BIOGARAN peut provoquer une baisse de votre pression artérielle.

### Utilisation chez les enfants

Il n'y a pas d'expérience concernant l'administration du CANDESARTAN BIOGARAN chez les enfants (de moins de 18 ans). CANDESARTAN BIOGARAN ne doit donc pas être utilisé chez les enfants.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

## Interactions avec d'autres médicaments

### Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. CANDESARTAN BIOGARAN peut modifier l'action d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur l'action de CANDESARTAN BIOGARAN. Si vous prenez certains médicaments, votre médecin pourrait avoir besoin de réaliser des examens sanguins de temps en temps.

Veuillez informer votre médecin si vous utilisez en particulier l'un des médicaments suivants:

- Autres médicaments qui aident à abaisser votre pression artérielle, tels que les bêta-bloquants, le diazoxide et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), par exemple l'énalapril, le captopril, le lisinopril ou le ramipril.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, le naproxène, le diclofénac, le célécoxib ou l'étoricoxib (médicaments contre la douleur et l'inflammation).
- Acide acétylsalicylique (si vous prenez plus de 3 g par jour) (médicament contre la douleur et l'inflammation).
- Suppléments de potassium ou substituts du sel contenant du potassium (médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sang).
- Héparine (un médicament destiné à fluidifier le sang).
- Comprimés favorisant l'élimination de l'eau (diurétiques).
- Lithium (un médicament utilisé en cas de problèmes de santé mentale).

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

##### **Prise de CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable avec les aliments et les boissons (dont l'alcool)**

- Vous pouvez prendre CANDESARTAN BIOGARAN avec ou sans aliments.
- Lorsque vous prenez CANDESARTAN BIOGARAN, veuillez demander conseil à votre médecin avant de boire de l'alcool. L'alcool peut vous provoquer des vertiges ou des étourdissements.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse**

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre CANDESARTAN BIOGARAN avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de CANDESARTAN BIOGARAN. CANDESARTAN BIOGARAN est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

##### **Allaitement**

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. CANDESARTAN BIOGARAN est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

#### *Sportifs*

Sans objet.

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

##### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Certaines personnes peuvent se sentir fatiguées ou avoir des vertiges lorsqu'elles prennent CANDESARTAN BIOGARAN. Si c'est votre cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

##### **Informations importantes sur certains composants de CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable**

Ce médicament contient du lactose.

### **3. COMMENT PRENDRE CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Prenez CANDESARTAN BIOGARAN en respectant strictement la prescription de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Il est important de continuer à prendre CANDESARTAN BIOGARAN chaque jour. Vous pouvez prendre CANDESARTAN BIOGARAN avec ou sans aliments.

Le comprimé est à avaler avec un verre d'eau.

Essayez de le prendre tous les jours à la même heure. Cela vous aidera à ne pas l'oublier.

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

##### **Posologie**

Pression artérielle élevée:

- La dose habituelle de CANDESARTAN BIOGARAN est de 8 mg une fois par jour. Votre médecin peut augmenter cette dose à 16 mg une fois par jour puis jusqu'à 32 mg une fois par jour en fonction de l'évolution de votre pression artérielle.
- Chez certains patients, notamment ceux souffrant de problèmes hépatiques, de problèmes rénaux ou ceux ayant récemment perdu des liquides corporels, par exemple à la suite de vomissements ou de diarrhées ou de l'utilisation de comprimés diurétiques, le médecin peut prescrire une dose initiale plus faible.

- Certains patients noirs peuvent présenter une réponse réduite à ce type de médicament, lorsqu'il est pris comme traitement unique, et peuvent donc nécessiter une dose plus élevée.

Insuffisance cardiaque:

La dose initiale habituelle de CANDESARTAN BIOGARAN est de 4 mg une fois par jour. Votre médecin peut augmenter votre dose en doublant la dose à intervalle d'au moins 2 semaines jusqu'à 32 mg une fois par jour. CANDESARTAN BIOGARAN peut être pris avec d'autres médicaments pour l'insuffisance cardiaque, et votre médecin décidera du traitement le plus adapté pour vous.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

**Si vous avez pris plus de CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable que vous n'auriez dû:**

Si vous avez dépassé la dose de CANDESARTAN BIOGARAN prescrite par votre médecin, contactez immédiatement un médecin ou un pharmacien pour lui demander conseil.

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

**Si vous oubliez de prendre CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable:**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose normalement.

#### *Risque de syndrome de sevrage*

**Si vous arrêtez de prendre CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable:**

Si vous arrêtez de prendre CANDESARTAN BIOGARAN, votre pression artérielle peut augmenter à nouveau. En conséquence, vous ne devez pas arrêter de prendre CANDESARTAN BIOGARAN sans en avoir parlé au préalable à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

#### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Il est important que vous les connaissiez.

**Arrêtez de prendre CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'une des réactions allergiques suivantes:**

- difficultés à respirer, avec ou sans gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, susceptible de provoquer des difficultés à avaler
- démangeaisons cutanées sévères (accompagnées de boutons).

CANDESARTAN BIOGARAN peut entraîner une diminution du nombre de globules blancs. Votre résistance à l'infection peut être diminuée et vous pouvez remarquer une fatigue, une infection ou une fièvre. Si vous présentez l'une de ces réactions, contactez votre médecin. Votre médecin peut occasionnellement réaliser des examens sanguins destinés à vérifier si CANDESARTAN BIOGARAN a des effets sur votre sang (agranulocytose).

Autres effets indésirables possibles:

**Fréquents (moins d'1 à 10 patients sur 100)**

- Vertiges/étourdissements.
- Maux de tête.
- Infection respiratoire.
- Chute de la pression artérielle. Vous pouvez alors avoir des étourdissements ou des vertiges.
- Modification des résultats des examens sanguins:
  - Augmentation de la quantité de potassium dans votre sang, en particulier si vous souffrez déjà de problèmes rénaux ou d'insuffisance cardiaque. Si cette augmentation est sévère, vous pouvez vous sentir fatigué(e), faible, avoir des battements de cœur irréguliers ou ressentir des fourmillements ou des picotements.
- Modification du fonctionnement de vos reins, en particulier si vous souffrez déjà de problèmes rénaux ou d'insuffisance cardiaque. Dans de très rares cas, une insuffisance rénale peut survenir.

### Très rares (moins d'1 patient sur 10 000)

- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge.
- Réduction du nombre de vos globules rouges ou de vos globules blancs. Vous pouvez ressentir une fatigue, contracter une infection ou avoir de la fièvre.
- Eruption cutanée, urticaire.
- Démangeaisons.
- Douleurs dans le dos, douleurs dans les articulations et dans les muscles.
- Modifications du fonctionnement de votre foie, y compris inflammation du foie (hépatite). Vous pouvez vous sentir fatigué(e), présenter un jaunissement de votre peau et du blanc de vos yeux ainsi que des symptômes pseudo-grippaux.
- Nausées.
- Modification des résultats des examens sanguins:
  - Réduction de la quantité de sodium dans votre sang. Si cette baisse est sévère, vous pouvez vous sentir faible, manquer d'énergie ou avoir des crampes musculaires.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

### *Date de péremption*

Ne pas utiliser CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

### *Conditions de conservation*

Pas de précaution particulière de conservation.

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

Que contient CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable ?

#### **La substance active est:**

Candésartan cilexetil ..... 8,00 mg

Pour un comprimé sécable.

#### **Les autres composants sont:**

Docosate sodique, laurilsulfate de sodium, carmellose calcique, amidon de maïs pré-gélatinisé, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

### *Forme pharmaceutique et contenu*

**Qu'est-ce que CANDESARTAN BIOGARAN 8 mg, comprimé sécable et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous forme de comprimé sécable.

Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales.

Boîte de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

**BIOGARAN**  
15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92700 COLOMBES

**Exploitant**

**BIOGARAN**  
15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92700 COLOMBES

**Fabricant**

**BLUEPHARMA INDUSTRIA FARMACEUTICA, S.A.**  
S.MARTINHO DO BISPO  
3045-016 COIMBRA  
PORTUGAL  
ou

**CEMELOG-BRS LTD**  
VASUT U.13  
2040 BUDAORS  
HONGRIE

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Sans objet.

*Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.