ANSM - Mis à jour le : 21/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CANDESARTAN ZENTIVA 32 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Candésartan cilexétil..... 32 mg

Pour un comprimé sécable.

Chaque comprimé contient 32 mg de candésartan cilexétil.

Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient 231,43 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé blanc, biconvexe avec une barre de cassure sur une face et le marquage C/32 sur la même face, diamètre approx. 10,5 mm.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CANDESARTAN ZENTIVA 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 chez les enfants et 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA.

Population âgée

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

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 ZENTIVA 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 important chez les patients noirs que chez les patients non noirs. En conséquence, l'augmentation des doses de CANDESARTAN ZENTIVA et le recours à un traitement associé peuvent être plus fréquemment nécessaires pour contrôler la pression artérielle des patients noirs par rapport aux patients non noirs (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans :

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

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

- Pour les patients de 50 kg et plus : chez les patients dont la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu'à 8 mg une fois par jour, puis 16 mg une fois par jour si besoin (voir rubrique 5.1).

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

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

Pour les enfants avec une possible déplétion du volume intravasculaire (par exemple, les patients traités par des diurétiques en particuliers ceux présentant une insuffisance rénale), le traitement par CANDESARTAN ZENTIVA doit être initié sous surveillance médicale renforcée à une dose de départ plus faible que la dose initiale recommandée (voir rubrique 4.4).

CANDESARTAN ZENTIVA n'a pas été étudié chez les enfants ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1.73 m^2 (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique noire

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

Enfants âgés de 1 à 6 ans :

La tolérance et l'efficacité chez les enfants âgés de 1 à 6 ans n'ont pas été établies.

Les données disponibles actuelles sont décrites dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

CANDESARTAN ZENTIVA est contre-indiqué chez les patients âgés de moins d'1 an (voir rubrique 4.3).

Posologie dans l'insuffisance cardiaque

La dose initiale habituellement recommandée de CANDESARTAN ZENTIVA 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. CANDESARTAN ZENTIVA peut être administré avec un autre traitement de l'insuffisance cardiaque, y compris des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des bêta-bloquants, des diurétiques et des digitaliques, ou avec une association de ces médicaments.

Chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement conventionnel optimal pour l'insuffisance cardiaque et présentant une intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, CANDESARTAN ZENTIVA peut être administré en même temps qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

L'association d'un IEC, d'un diurétique épargneur de potassium et de CANDESARTAN ZENTIVA n'est pas recommandée et ne doit être envisagée uniquement après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques potentiels (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Populations particulières

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 CANDESARTAN ZENTIVA 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

Administration orale.

CANDESARTAN ZENTIVA 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 ZENTIVA 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

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 de 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.

Insuffisance rénale

Chez les patients traités par CANDESARTAN ZENTIVA, 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 ZENTIVA 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 ZENTIVA 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 CANDESARTAN ZENTIVA, 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).

Utilisation dans la population pédiatrique incluant les patients avec une insuffisance rénale

Candésartan cilexétil n'a pas été étudié chez les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/min/1.73m^2 (voir la rubrique 4.2).

Traitement associé à 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 ZENTIVA est utilisé en association avec un IEC.

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 AT1, en raison de l'hypovolémie et de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, les doses de CANDESARTAN ZENTIVA 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 (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 candésartan cilexétil chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Hypotension artérielle

Pendant un traitement par CANDESARTAN ZENTIVA, 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.

Pour les enfants avec une possible déplétion du volume intravasculaire (par exemple, patients traités par des diurétiques, en particuliers ceux présentant une insuffisance rénale), le traitement par CANDESARTAN ZENTIVA doit être initié sous surveillance médicale renforcée à une dose initiale plus faible (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 ZENTIVA n'est pas recommandée pour cette population.

Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante de CANDESARTAN ZENTIVA 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 co-trimoxazole 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 ZENTIVA. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée. L'association d'un IEC, d'un diurétique hyperkaliémiant (par exemple la spironolactone) et de CANDESARTAN ZENTIVA n'est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques éventuels.

Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II y compris candesartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l’arrêt des antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, candesartan 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 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 ARAII ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII 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 ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Une possibilité de grossesse doit être évaluée chez les patientes en âge de procréer. Une information appropriée doit être donnée et/ou une action doit être prise pour prévenir le risque d'exposition durant la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Avertissements concernant les excipients

CANDESARTAN ZENTIVA contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase total, de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

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).

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) 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 ARAII. 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 ARAII 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'ARAII et d'AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aigüe 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.

Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2ème et 3ème 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 ARAII, cependant un risque similaire aux IEC peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARAII 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 ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème 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 2ème 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 ARAII 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 du candésartan cilexétil au cours de l'allaitement, CANDESARTAN ZENTIVA 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 CANDESARTAN ZENTIVA 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 (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000) et 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	Etourdissements/vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, angioèdeme intestinal
	Indéterminée	Diarrhées
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 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 du candésartan cilexétil 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 CANDESARTAN ZENTIVA. Toutefois, chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée.

Population pédiatrique

La tolérance du candésartan cilexétil a été suivie chez 255 enfants et adolescents hypertensifs, âgés de 6 à 18 ans, durant 4 semaines pour l'étude d'efficacité clinique et 1 an pour l'étude clinique ouverte (voir rubrique 5.1). Dans la plupart des différentes classes de systèmes d'organes, la fréquence d'événements indésirables chez l'enfant est fréquente à peu fréquente. Tandis que la nature et la sévérité des événements indésirables sont similaires à celles de l'adulte (voir tableau ci-dessus), la fréquence de tous les événements indésirables est plus élevée chez les enfants et les adolescents, particulièrement :

- Céphalées, étourdissements et infection des voies respiratoires supérieures « très fréquents » (à savoir, ? 1/10) chez les enfants et « fréquents » (? 1/100 à 1/10) chez les adultes.

- Toux « très fréquente » (à savoir, ? 1/10) chez les enfants et « très rare » (1/10 000) chez les adultes.

- Eruption cutanée « fréquente » (à savoir, ? 1/100 à 1/10) chez les enfants et « très rares » (1/10 000) chez les adultes.

- Hyperkaliémie, hyponatrémie et anomalie de la fonction hépatique « peu fréquentes » (? 1/1 000 à 1/100) chez les enfants et « très rare » (1/10 000) chez les adultes.

- Arythmie sinusale, rhinopharyngite, fièvre « fréquentes » (à savoir, ? 1/100 à 1/10) chez les enfants et des douleurs oropharyngées de façon « très fréquentes » (? 1/10) chez les enfants mais aucun cas rapporté chez les adultes. Cependant, ce sont des maladies infantiles répandues et temporaires.

Le profil global de tolérance de candésartan cilexétil chez les patients pédiatriques ne diffère pas significativement du profil de tolérance des adultes.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le profil des événements indésirables du candésartan cilexetil chez les patients adultes insuffisants cardiaques était cohérent avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients. Dans le programme clinique CHARM, comparant le candésartan cilexetil 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
Affections du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperkaliémie
	Très rare	Hyponatrémie
Affections du système nerveux	Très rare	Etourdissements, céphalées
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, angioèdeme intestinal
	Indéterminée	Diarrhées
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 et des tissus conjonctifs	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 du candésartan cilexetil 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 cilexetil) chez l'adulte, 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 : Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, non associés, code ATC : C09CA06.

Mécanisme d'action

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et d'autres affections cardio-vasculaires. 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'homéostase hydro-sodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT1).

Effets pharmacodynamiques

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 ARAII, sélectif des récepteurs AT1, 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 (AT1) 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 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 patients non noirs. 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 patients non noirs (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).

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 un ARAII 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.

Population pédiatrique - hypertension

Les effets antihypertenseurs du candésartan ont été évalués chez les enfants hypertendus âgés de 1 à 6 ans et de 6 à 17 ans dans deux études randomisées, en double aveugle, multicentriques, effet-dose durant 4 semaines.

Chez les enfants âgés de 1 à 6 ans, 93 patients, dont 74 % avaient une maladie rénale, ont été randomisés pour recevoir une dose de candésartan cilexétil en suspension buvable de 0,05, 0,20 ou 0,40 mg/kg une fois par jour.

La principale méthode d'analyse était la pente de la variation de la pression artérielle systolique (PAS), en fonction de la dose. La PAS et la pression artérielle diastolique (PAD) diminuaient de 6,0 à 5,2 et de 12,0 à 11,1 mmHg par rapport à la base pour les trois doses de candésartan cilexétil. Cependant, en l'absence de groupe placebo, la véritable ampleur de l'effet sur la pression artérielle reste incertaine, ce qui rend difficile l'évaluation concluante de la balance bénéfice/risque dans le groupe de cet âge.

Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, 240 patients ont été randomisés pour recevoir un placebo, des doses faibles, moyennes ou élevées de candésartan cilexétil dans un ratio de 1/ 2/ 2/ 2. Chez les patients de moins de 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 2, 8 ou 16 mg une fois par jour. Chez les enfants de plus de 50 kg, les doses de candésartan cilexétil étaient de 4, 16 ou 32 mg une fois par jour. Candésartan à des doses poolées réduit la PAS à 10,2 mmHg (P 0,0001) et la PAD (P = 0,0029) à 6,6 mmHg. Dans le groupe placebo, il y avait aussi une réduction de 3,7 mmHg de la PAS (p = 0,0074) et de 1,80 mmHg de la PAD (p = 0,0992). Malgré un important effet placebo, toutes les doses individuelles de candésartan (et toutes les doses poolées) ont été significativement supérieures au placebo. La réponse maximum de réduction de la pression artérielle chez l'enfant de moins et de plus de 50 kg a été atteinte à une dose de 8 mg et de 16 mg, respectivement, et a atteint un plateau ensuite.

Parmi les patients recrutés, 47 % étaient noirs et 29 % étaient des femmes ; la moyenne d'âge +/-l'écart-type était de 12,9 +/- 2,6 ans. Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, il y avait une tendance à effet moindre sur la pression sanguine chez les patients noirs comparés aux patients non noirs.

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 (Candésartan 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 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 ? 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 cilexetil marqué au C14, 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_{max} 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 candésartan cilexetil 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'AUC du candésartan augmentent après administration répétée d'environ 50 % et 70 % respectivement, mais la demi-vie d'élimination $t_{1/2}$ 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 $t_{1/2}$ 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.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques du candésartan ont été évaluées chez des enfants hypertendus âgés de 1 à 6 ans et de 6 à 17 ans dans deux études de pharmacocinétique à dose unique.

Chez les enfants âgés de 1 à 6 ans, 10 enfants d'un poids compris entre 10 et 25 kg ont reçu une dose unique de 0,2 mg/kg en suspension buvable. Il n'y avait pas de corrélation entre la C_{max} et l'AUC avec l'âge ou le poids. Aucune donnée de clairance n'a été collectée ; par conséquent, la possibilité d'une corrélation entre la clairance et poids/âge dans cette population est inconnue.

Chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, 22 enfants ont reçu une dose unique de 16 mg en comprimé. Il n'y avait pas de corrélation entre la C_{max} et l'AUC avec l'âge. Cependant, le poids semble corréler significativement à la C_{max} (p=0,012) et l'AUC (p=0,011). Aucune donnée de clairance n'a été collectée ; par conséquent, la possibilité d'une corrélation entre la clairance et poids/âge dans cette population est inconnue.

Les enfants de plus de 6 ans ont une exposition similaire aux adultes à la même dose.

La pharmacocinétique de candésartan cilexétil n'a pas été investiguée chez les patients pédiatriques de moins d'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.

Dans les études précliniques chez des rats nouveau-nés et juvéniles normotendus, candésartan a entraîné une réduction du poids du corps et du cœur. Comme chez les animaux adultes, ces effets sont considérés comme le résultat de l'action pharmacodynamique de candésartan. La plus faible dose de 10 mg/kg, d'exposition au candésartan était entre 12 et 78 fois les niveaux observés chez les enfants âgés de 1 à 6 ans ayant reçu le candésartan cilexétil à une dose de 0,2 mg/kg et 7 à 54 fois ceux trouvés chez les enfants âgés de 6 à moins de 17 ans qui ont reçu du candésartan cilexétil à une dose de 16 mg. Comme la dose sans effet observé n'a pas été identifiée dans ces études, la marge de sécurité pour les effets sur le poids du cœur et la pertinence clinique de l'observation n'est pas connue.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone joue un rôle critique sur le développement du rein *in utero*. Le blocage du système RAA conduit au développement anormal du rein chez les très jeunes souris. L'administration de médicament agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peut altérer le développement normal du rein. Par conséquent, les enfants âgés de moins d'1 an ne doivent pas recevoir CANDESARTAN ZENTIVA (voir rubrique 4.3).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, citrate de triéthyle.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 14, 28, 30, 56, 70, 90, 98 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

ZENTIVA FRANCE
35 RUE DU VAL DE MARNE
75013 PARIS

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

- 34009 496 223 3 7 : 7 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 225 6 6 : 14 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 226 2 7 : 28 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 227 9 5 : 30 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 228 5 6 : 56 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 229 1 7 : 70 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 231 6 7 : 90 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 578 623 5 0 : 98 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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