

Mentions Légales KENZEN

KENZEN® 4 mg - KENZEN® 8 mg - KENZEN® 16 mg - KENZEN® 32 mg, comprimés sécables.

COMPOSITION :

KENZEN 4 mg : candesartan cilexétel 4 mg,

KENZEN 8 mg : candesartan cilexétel 8 mg,

KENZEN 16 mg : candesartan cilexétel 16 mg,

KENZEN 32 mg : candesartan cilexétel 32 mg.

Excipients :

Pour KENZEN 4 mg, 8 mg, 16 mg et 32 mg : Carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, macrogol 8000.

Pour KENZEN 8 mg, 16 mg et 32 mg : Oxyde de fer rouge (E 172).

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Kenzen 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) (Cf Propriétés pharmacodynamiques).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Posologie dans l'hypertension artérielle :

La dose initiale et d'entretien habituelle recommandée de Kenzen 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.

Kenzen 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 Kenzen.

Patient âgé :

Aucun ajustement posologique initial 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 (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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) (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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. Kenzen est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (Cf contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques).

Patient noir :

Mentions Légales KENZEN

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 Kenzen 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 (Cf Propriétés pharmacodynamiques).

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 (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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. Kenzen 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 Kenzen n'est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et risques éventuels (Cf Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, Effets indésirables et Propriétés pharmacodynamiques).

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 Kenzen 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.

Kenzen 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.

CTJ (1 cp/jour) : KENZEN 4 mg : 0,54€. KENZEN 8 mg : de 0,61 à 0,70€. KENZEN 16 mg : de 0,66 à 0,76€. KENZEN 32 mg : 1,36 €.

CONTRE-INDICATIONS :

Hypersensibilité au candésartan cilexetil ou à l'un des excipients.

Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Grossesse et allaitement).

Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :

Insuffisance rénale :

Chez les patients traités par Kenzen, 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 Kenzen 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 Kenzen doit être ajustée en procédant à une surveillance étroite de la pression artérielle.

Mentions Légales KENZEN

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 Kenzen, 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 Kenzen est utilisé en association avec un IEC (Cf Effets indésirables). 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 AT₁, en raison de l'hypovolémie et de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, les doses de Kenzen 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 Kenzen chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Hypotension artérielle :

Pendant un traitement par Kenzen, 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 Kenzen n'est pas recommandée pour cette population.

Hyperkaliémie :

L'utilisation concomitante de Kenzen 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.

Mentions Légales KENZEN

Une hyperkaliémie peut survenir chez les patients insuffisants cardiaques traités par Kenzen. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée. L'association d'un IEC, d'un diurétique hyperkaliémiant (par exemple la spironolactone) et de Kenzen 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.

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

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. (Cf Contre-indications et Grossesse et allaitement).

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS 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 (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 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

Mentions Légales KENZEN

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.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse :

L'utilisation des ARAll est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'utilisation des ARAll est contre-indiquée au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse (Cf Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} 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^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (Cf Données de sécurité préclinique). En cas d'exposition à partir du 2^{ème} 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 (Cf Contre-indications et précautions d'emploi).

Allaitement :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Kenzen au cours de l'allaitement, Kenzen 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.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A 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 Kenzen doit être prise en compte.

EFFETS INDESIRABLES :

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.

Mentions Légales KENZEN

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	Etourdissement/vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
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 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 (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Biologie :

En général, l'administration de Kenzen 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 Kenzen. 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 Kenzen 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 Kenzen 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	Étourdissements, céphalées

Mentions Légales KENZEN

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
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 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 (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Biologie :

L'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale sont fréquentes chez les patients traités par Kenzen pour une insuffisance cardiaque. Une surveillance périodique des taux sériques de créatinine et de potassium est recommandée (Cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :

Classe pharmacothérapeutique :

Antagonistes des récepteurs 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 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'homéostasie hydro-sodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT₁).

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

Mentions Légales KENZEN

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.

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

Mentions Légales KENZEN

30 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, $p=0,118$).

Mentions Légales KENZEN

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.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES :

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 C^{14} , environ 26% de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif tandis qu'environ 56% de la dose est retrouvée dans les fèces sous forme de candésartan et 10% sous forme de métabolite inactif.

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 Kenzen chez les patients jeunes et les patients âgés (Cf Posologie et mode d'administration).

Mentions Légales KENZEN

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 (Cf posologie et mode d'administration). Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE :

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, hématokrite). 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 (Cf Grossesse et allaitement).

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.

CONSERVATION :

3 ans.

KENZEN 4 mg-8 mg : Ce médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas 30°C.

KENZEN 16 mg : Ce médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C.

KENZEN 32 mg : Ce médicament ne requiert pas de précaution particulière de conservation.

PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

KENZEN 4 mg :

372 033-8 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) – 16,11 €,

KENZEN 8 mg :

372 037-3 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) – 21,14 €,

372 040-4 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) – 55,29 €,

KENZEN 16 mg :

372 042-7 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) – 22,74 €,

372 045-6 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) – 59,19 €,

KENZEN 32 mg :

Mentions Légales KENZEN

369 510-3 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) - 40,76 €.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

LISTE I.

Remboursées SS 65 %.

Agréées Coll.

KENZEN 32 mg : Indication HTA essentielle non remboursée.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:

Laboratoires TAKEDA,

11-15, quai de Dion-Bouton,

92816 PUTEAUX cedex.

Tel : 01 46 25 16 16.

Information médicale et pharmacovigilance : Tél : 01 46 25 12 00.

DATE D'APPROBATION/REVISION : 29 mars 2011

NUMERO DE VERSION : 201105V01_MLLC_Kenzen4-8-16-32

Les Laboratoires TAKEDA disposent d'une base de données destinée à optimiser l'information qui vous est délivrée et la visite médicale. Les informations traitées sont réservées à l'usage des Laboratoires TAKEDA et de ses prestataires de services le cas échéant. En application des dispositions des articles 39 et suivants de la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable des Laboratoires TAKEDA. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer aux traitements des données vous concernant.

Déposez vos suggestions sur la qualité de la Visite Médicale Takeda sur : contact_qualite@labo-takeda.fr