

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Candesartan/HCTZ Krka 8 mg/12,5 mg comprimés
Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg comprimés
Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg comprimés
Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Candesartan/HCTZ Krka 8 mg/12,5 mg, comprimés
Chaque comprimé contient 8 mg de candésartan cilexétel et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
Candesartan/HCTZ Krka 16mg/12,5 mg, comprimés
Chaque comprimé contient 16 mg de candésartan cilexétel et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg, comprimés
Chaque comprimé contient 32 mg de candésartan cilexétel et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg, comprimés
Chaque comprimé contient 32 mg de candésartan cilexétel et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire:

	8 mg/12,5 mg	16 mg/12,5 mg	32 mg/12,5 mg	32 mg/25 mg
Lactose	73,06 mg	65,46 mg	142,79 mg	130,91 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Candesartan/HCTZ Krka 8 mg/12,5 mg: comprimé blanc, ovales, biconvexe avec une barre de cassure d'un côté. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg: comprimé sont rose pâle, ovale, biconvexe avec une barre de cassure d'un côté. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg: comprimé blanc jaunâtre, ovale, biconvexe avec une barre de cassure d'un côté. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg: Comprimé rose pâle, ovale, biconvexe avec une barre de cassure d'un côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Candesartan/HCTZ Krka est indiquée dans :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, lorsqu'une monothérapie avec le candésartan cilexétel ou l'hydrochlorothiazide est insuffisante.

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 2 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie en cas d'hypertension

La dose recommandée de Candesartan/HCTZ Krka est d'un comprimé par jour.

Il est recommandé d'ajuster les doses de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide avec les composants pris séparément.

Si la clinique le justifie, le relais direct de la monothérapie à Candesartan/HCTZ Krka peut être envisagé. L'ajustement de la dose de candésartan cilexétel est recommandé lors du relais d'une monothérapie par l'hydrochlorothiazide. Candesartan/HCTZ Krka peut être administré aux patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de façon optimale avec le candésartan cilexétel ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

En général, l'effet antihypertenseur est atteint dans les 4 semaines suivant le début du traitement.

Populations spéciales

Sujets âgés

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

Hypovolémie

Un ajustement de la dose de candésartan cilexétel est recommandé chez les patients présentant un risque d'hypotension, tels que les patients avec une hypovolémie (une dose initiale de 4 mg de candésartan cilexétel est à considérer chez ces patients).

Insuffisance rénale

Le titrage de la dose est recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30 - 80 ml/min/1,73 m²)

Candesartan/HCTZ Krka est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Le titrage de la dose de candésartan cilexétel est recommandé chez les patients souffrant une maladie chronique du foie légère à modérée.

Candesartan/HCTZ Krka est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère et/ou de cholestase (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Candesartan/HCTZ Krka chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Candesartan/HCTZ Krka peut être pris au cours ou en dehors des repas.

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

Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'hydrochlorothiazide et l'alimentation.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à l'une des substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ou aux sulfamides. L'hydrochlorothiazide est un sulfamide.

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 3 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²).
- hypokaliémie et hypercalcémie réfractaire/insuffisance hépatique sévère et/ou cholestas.
- hypokaliémie et hypercalcémie réfractaire.
- goutte.
- L'association de Candesartan/HCTZ Krka 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 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Comme avec d'autres agents inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone, des changements dans la fonction rénale sont attendus chez des patients sensibles traités par Candesartan/HCTZ Krka (voir rubrique 4.3).

Transplantation rénale

L'expérience clinique concernant l'utilisation de Candesartan/HCTZ Krka chez les patients ayant eu une transplantation rénale est limitée.

Sténose de l'artère rénale:

Les médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, dont les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, peuvent engendrer des augmentations de l'urémie et de la créatininémie chez des patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur rein unique.

Hypovolémie:

Comme décrit pour d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou une hypovolémie. L'administration de Candesartan/HCTZ Krka n'est donc pas recommandée tant que ces pathologies n'ont pas été corrigées.

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.

Angioœdème intestinal

Des angioœdèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 4 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

récepteurs de l'angiotensine II y compris candésartan cilexétel (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 angioœdème intestinal est diagnostiqué, candésartan cilexétel doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Insuffisance hépatique:

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique évolutive, car des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent provoquer un coma hépatique. Il n'y a pas d'expérience clinique avec Candesartan/HCTZ Krka chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

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

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de problèmes hémodynamiques dus à une sténose aortique ou mitrale ou chez les patients souffrant de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Hyperaldostéronisme primaire:

Les patients avec 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/HCTZ Krka n'est pas recommandée dans cette population.

Equilibre hydro-électrolytique:

Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée à intervalles appropriés. Les diurétiques thiazidiques (dont l'hydrochlorothiazide) peuvent provoquer un déséquilibre hydro-électrolytique (hypercalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie et alcalose hypochlorémique).

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et intermittente de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

L'hydrochlorothiazide augmente de manière dose-dépendante l'excrétion urinaire du potassium et entraîne une hypokaliémie. Cet effet de l'hydrochlorothiazide semble être moins évident en cas d'association au candésartan cilexétel. Le risque d'hypokaliémie peut être augmenté chez les patients cirrhotiques, les patients connaissant une diurèse excessive, les patients avec une prise orale d'électrolytes inadaptée et les patients traités simultanément par des corticoïdes ou de l'ACTH.

Le traitement par candésartan cilexétel peut entraîner une hyperkaliémie, notamment en cas d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale. L'administration concomitante de Candesartan/HCTZ Krka et inhibiteurs de l'ACE, aliskiren, de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium, ou d'autres médicaments pouvant augmenter la kaliémie (par exemple héparine sodique, co-trimoxazole également connu sous le triméthoprime / sulfaméthoxazole) peut provoquer une élévation de la kaliémie. Une surveillance du potassium est donc nécessaire. Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire du magnésium et entraîner une hypomagnésémie.

Effets métaboliques et endocriniens:

Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des antidiabétiques, y compris de l'insuline. Un diabète latent peut se manifester sous traitement thiazidique. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une augmentation des taux de

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 5 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

cholestérol et de triglycérides. Cependant, à la dose contenue dans Candesartan/HCTZ Krka, seul un effet minime a été rapporté. Les diurétiques thiazidiques augmentent la concentration sérique en acide urique et peuvent précipiter des crises de goutte chez certains patients.

Photosensibilité:

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de réaction de photosensibilité, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

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 sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par d'autres produits agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, à une hyperazotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë.

Comme avec n'importe quel agent antihypertenseur, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire athéromateuse peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais plus probablement chez ceux ayant de tels antécédents.

Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé a été rapportée avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

L'effet antihypertenseur de Candesartan/HCTZ Krka peut être augmenté par d'autres antihypertenseurs.

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

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).

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 6 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Candesartan/HCTZ Krka doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

Le sulfonamide ou les médicaments dérivés de sulfonamide peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique entraînant un épanchement choroïdien avec un défaut du champ visuel, une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent un début aigu d'une diminution de l'acuité visuelle ou de la douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures à quelques semaines suivant l'initiation du médicament. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement primaire consiste à interrompre la prise de médicament le plus rapidement possible. Des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides peuvent devoir être envisagés si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

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

Au cours des études cliniques de pharmacocinétique avec la warfarine, la digoxine, les contraceptifs oraux (par exemple éthinyloestradiol/levonorgestrel), le glibenclamide, la nifédipine, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été identifiée.

L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être potentialisé par d'autres médicaments favorisant la perte de potassium et l'hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, l'amphotéricine, la carbenoxolone, la pénicilline G sodique, les salicylés, les corticoïdes, l'ACTH).

L'administration concomitante de Candesartan/HCTZ Krka et de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium, ou d'autres médicaments pouvant augmenter la kaliémie (par exemple héparine sodique, co-trimoxazole également connu sous le triméthoprim / sulfaméthoxazole) peut provoquer une élévation de la kaliémie. Un contrôle régulier du potassium doit être pratiqué (voir rubrique 4.4).

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie induites par les diurétiques prédisposent aux effets cardiotoxiques potentiels des digitaliques et des antiarythmiques. Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé lorsque Candesartan/HCTZ Krka est administré en même temps que ces produits ou avec les suivants qui peuvent induire des torsades de pointe:

- antiarythmiques de classe Ia (comme quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (comme amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide),
- certains antipsychotiques (comme thioridazine, chlorpromazine, lévopromazine, trifluopérazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol),
- autres (comme bépridil, cisapride, diphemanil, erythromycine IV, halofantrine, kétansérine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfénadine, vincamine IV).

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 7 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Des augmentations réversibles de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'IEC ou d'hydrochlorothiazide. Un effet similaire a été rapporté avec les ARAII. L'utilisation simultanée de candésartan et d'hydrochlorothiazide avec le lithium n'est pas recommandée. Si l'association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithiémie est recommandée.

L'effet antihypertenseur peut être diminué en cas d'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique (> 3g/jour) et les AINS non sélectifs). Comme avec les IEC, la co-administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner une aggravation de la fonction rénale, avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë et augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être hydratés de façon adaptée et il convient de contrôler la fonction rénale en début de traitement et régulièrement ensuite.

Les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide sont réduits par les AINS.

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de colestipol ou de cholestyramine.

L'effet des myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine) peut être majoré par l'hydrochlorothiazide.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie par diminution de l'excrétion du calcium. Si la prescription de suppléments calciques ou de vitamine D est nécessaire, la calcémie doit être contrôlée et la posologie sera ajustée en conséquence.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide.

Les agents anticholinergiques (par exemple atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastro-intestinale et le taux de vidange gastrique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le risque des effets indésirables causés par l'amantadine.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale de médicaments cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate) et majorer leur effet myélosuppresseur.

L'hypotension orthostatique peut être aggravée par la prise simultanée d'alcool, de barbituriques ou d'anesthésiques.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie de l'antidiabétique, y compris l'insuline, peut être nécessaire. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induit par l'insuffisance rénale potentielle liée à l'hydrochlorothiazide.

L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse artérielle aux amines pressives (par exemple adrénaline), mais insuffisamment pour exclure leur effet vasopresseur.

L'hydrochlorothiazide peut accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 8 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

l'utilisation de produits de contrastes iodés à hautes doses.

Un traitement concomitant par la cyclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et les complications du type goutte.

Un traitement concomitant par le baclofène, l'amifostine, les antidépresseurs tricycliques ou les neuroleptiques peut entraîner une augmentation de l'effet antihypertenseur et provoquer une hypotension.

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).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII)

<p>L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p>

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. Bien qu'il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, un risque similaire pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement 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 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et le crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés étroitement sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1^{er} trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte-tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 9 of 19
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Allaitement

Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du candésartan au cours de l'allaitement, l'utilisation de Candesartan/HCTZ Krka est déconseillée. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faible quantité. Les dérivés thiazidiques à fortes doses entraînant une diurèse intense, ils peuvent inhiber la lactation. L'utilisation de Candesartan/HCTZ Krka au cours de l'allaitement est déconseillée. Quand Candesartan/HCTZ Krka est utilisé pendant la période d'allaitement, la dose doit être maintenue aussi faible que possible.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Candesartan/HCTZ Krka chez les conducteurs ou les utilisateurs de machines. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges ou de la fatigue peuvent survenir occasionnellement lors du traitement par Candesartan/HCTZ Krka.

4.8. Effets indésirables

Lors des essais cliniques contrôlés avec Candesartan/HCTZ Krka, les effets indésirables étaient légers et transitoires. Les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été comparables sous Candesartan/HCTZ Krka (2,3-3,3%) et sous placebo (2,7-4,3 %).

Au cours des essais cliniques avec Candesartan/HCTZ Krka, les effets indésirables étaient limités à ceux rapportés antérieurement avec le candésartan cilexétel et/ou l'hydrochlorothiazide.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables ont été rapportés avec le candésartan cilexétel au cours des essais cliniques et de la surveillance après commercialisation. Dans une méta-analyse des données des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence supérieure d'au moins 1% pour l'association candésartan cilexétel / hydrochlorothiazide que pour le placebo.

La fréquence des effets indésirables listés ci-après est définie selon la convention suivante:

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Système Classe Organe	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	infection respiratoire
Affections sanguines et lymphatiques	Très rare	leucopénie, neutropénie, agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	hyperkaliémie, hyponatrémie

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 10 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Affections du système nerveux	Très rare	vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, angioœdème intestinal
	Fréquence indéterminée	diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très rare	élévation des enzymes hépatiques, troubles de la fonction hépatique ou hépatite
Affections cutanées et sous-cutanées	Très rare	angio-œdème, éruption, urticaire, prurit
Affections musculosquelettiques, des tissus Très rare conjonctif et osseux	Très rare	douleurs dorsales, arthralgies, myalgies
Affections rénales et urinaires	Très rare	altération de la fonction rénale incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf. rubrique 4.4)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de traitements par l'hydrochlorothiazide seul, habituellement à des doses de 25 mg ou plus.

Système Classe Organe	Fréquence	Effet indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Indéterminée	de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde) ¹
Affections sanguines et lymphatiques	Rare	leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplasique, aplasie médullaire, anémie hémolytique
Affections immunitaires	Rare	réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	hyperglycémie, hyperuricémie, troubles électrolytiques (dont hyponatrémie et hypokaliémie)
Affections psychiatriques	Rare	insomnies, dépression, agitation
Affections du système nerveux	Fréquent	vertiges, étourdissement
	Rare	paresthésie
Affections de la vision	Rare	vision floue transitoire
	Indéterminé	myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé, épanchement choroidien
Affections cardiaques	Rare	arythmies
Affections vasculaires	Peu fréquent	hypotension orthostatique
	Rare	angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	détresse respiratoire (dont pneumonie et œdème pulmonaire)
	Très rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinaux	Peu fréquent	anorexie, perte d'appétit, irritation gastrique, diarrhée, constipation
	Rare	pancréatite
Affections hépatobiliaires	Rare	jaunisse (ictère choléstatique intrahépatique)
Affections cutanées et sous-cutanées	Peu fréquent	éruption, urticaire, réactions de photosensibilité
	Rare	nécrolyse épidermique toxique

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Indéterminé	lupus érythémateux systémique, lupus érythémateux cutané
Affections musculosquelettiques, des tissus conjonctif et osseux	Rare	spasme musculaire
Affections rénales et urinaires	Fréquent	glycosurie
	Rare	troubles de la fonction rénale et néphrite interstitielle
Manifestations générales	Fréquent	asthénie
	Rare	fièvre
Constantes biologiques	Fréquent	élévation du cholestérol et des triglycérides
	Rare	élévation de l'azote uréique et de la créatinine sérique

¹ Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

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 fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Symptômes

En raison de l'activité pharmacologique, la manifestation principale d'un surdosage en candésartan cilexétel serait vraisemblablement une hypotension symptomatique et une sensation d'étourdissement. Dans des rapports de cas individuels de surdosage (allant jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétel), le rétablissement des patients s'est fait sans incident.

Les manifestations principales d'un surdosage en hydrochlorothiazide sont des pertes aiguës de liquide et d'électrolytes. Des symptômes tels que vertiges, hypotension, soif, tachycardie, arythmie ventriculaire, somnolence/états confusionnels et crampes musculaires peuvent être observés.

Conduite à tenir

Aucune information spécifique n'est disponible à propos du traitement d'un surdosage avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide. Cependant, les mesures suivantes sont suggérées.

L'induction de vomissements ou un lavage gastrique peuvent être envisagés dans certains cas. En cas d'hypotension symptomatique, instituer un traitement symptomatique et surveiller les signes vitaux. Le patient doit être placé en position allongée, les jambes surélevées. Si nécessaire, augmenter la volémie en perfusant par exemple une solution saline isotonique. L'équilibre acide et électrolytique doit être vérifié et corrigé si besoin. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 12 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Le candésartan n'est pas éliminé par hémodialyse. La quantité d'hydrochlorothiazide éliminée par hémodialyse est inconnue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC: C09DA06

Mécanisme d'action

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de l'hypertension et d'autres affections cardiovasculaires. Elle joue également un rôle dans la pathogénèse de l'hypertrophie et de l'atteinte terminale d'organes. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II tels que la vasoconstriction, la stimulation de l'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).

Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexétel est une pro-drogue rapidement transformée en produit actif, le candésartan, par hydrolyse de la fonction ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, sélectif des récepteurs de type AT₁, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candésartan n'a pas d'influence sur l'enzyme de conversion ou d'autres systèmes enzymatiques habituellement associés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Comme il n'y a aucun effet sur la dégradation des kinines, ou sur le métabolisme des autres substances, telle la substance P, il est peu probable que la prise d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II soit associée à une toux. Dans des études cliniques contrôlées comparant le candésartan cilexétel à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients traités par le candésartan cilexétel. Le candésartan ne se lie à, ni ne bloque, aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) se traduit par 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

Les effets sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires du candésartan cilexétel administré à raison de 8 à 16 mg (dose moyenne 12 mg) une fois par jour ont été évalués dans une étude clinique randomisée portant sur 4 937 sujets âgés (70 à 89 ans, dont 21% âgés d'au moins 80 ans) ayant une hypertension légère à modérée, suivis en moyenne pendant 3,7 ans (étude SCOPE, Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Les patients ont reçu le candésartan cilexétel ou un placebo associé à un autre antihypertenseur si besoin. Le traitement a permis de diminuer la pression artérielle de 166/90 à 145/80 mmHg sous candésartan cilexétel, contre 167/90 à 149/82 mmHg sous placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant le critère d'évaluation principal, c'est-à-dire les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral non fatal et infarctus du myocarde non fatal). Il y a eu 26,7 événements pour 1 000 patient-années dans le groupe candésartan cilexétel contre 30,0 événements pour 1000 patient-années dans le groupe témoin (risque relatif 0,89, IC 95% 0,75 à 1,06, p = 0,19).

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 13 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'hydrochlorothiazide inhibe la réabsorption active du sodium essentiellement dans les tubules au niveau du segment cortical de dilution et augmente l'excrétion urinaire du sodium, des chlorures et de l'eau. L'excrétion rénale du potassium et du magnésium augmente de manière dose-dépendante, alors que le calcium est réabsorbé de manière plus importante. L'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique et le liquide extracellulaire et réduit le débit cardiaque et la pression sanguine. Au cours du traitement à long terme, la réduction des résistances périphériques contribue à la réduction de la pression sanguine.

De larges études cliniques ont montré qu'un traitement à long terme par l'hydrochlorothiazide réduisait les risques de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative $\geq 50\ 000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Le candésartan et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertenseurs additifs.

Chez les patients hypertendus, Candesartan/HCTZ Krka entraîne une diminution de la pression artérielle sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'hypotension sévère ou exagérée à l'initiation du traitement, ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Après administration d'une dose unique de Candesartan/HCTZ Krka, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé. Candesartan/HCTZ Krka administré en une prise quotidienne entraîne une diminution de la pression artérielle régulière, efficace et prolongée sur 24 heures, avec peu de différences entre les effets maximal et terminal au cours de l'intervalle de prise. Au cours d'une étude clinique randomisée en double-aveugle, Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg administré en une prise quotidienne a réduit de manière significativement plus importante la pression sanguine, et contrôlée significativement plus de patients par rapport à l'association losartan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg. Au cours d'études cliniques randomisées en double-aveugle, l'incidence des effets indésirables, en particulier la toux, a été inférieure au cours du traitement par l'association Candesartan/HCTZ Krka par rapport à celle rapportée sous traitement par des associations IEC et hydrochlorothiazide.

Au cours de deux essais cliniques (randomisés, en double aveugle contre placebo et en groupes parallèles) incluant 275 et 1524 patients randomisés, les associations Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg ont baissé la pression artérielle de 22/15 mmHg et 21/14 mmHg respectivement, et ont été significativement plus efficaces que les composants pris individuellement. Dans une étude randomisée, en double aveugle sur groupes parallèles incluant 1975 patients randomisés mal contrôlés par 32 mg de candésartan cilexétel une fois par jour, l'addition de 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide a entraîné une baisse supplémentaire de la pression artérielle. L'association Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg a été significativement plus efficace que l'association 32 mg/12,5 mg, et les baisses globales moyennes de la pression artérielle ont été de 16/10

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 14 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

mmHg et 13/9 mmHg respectivement.

L'association Candesartan/HCTZ Krka a montré une efficacité similaire quels que soient l'âge et le sexe des patients.

Il n'y a actuellement aucune donnée sur l'utilisation de l'association Candesartan/HCTZ Krka chez les patients souffrant de maladie rénale/néphropathie, réduction de la fonction ventriculaire gauche/insuffisance cardiaque congestive et à la suite à un infarctus du myocarde.

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 ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de chaque médicament.

Absorption - distribution

Candésartan cilexétel

Après administration orale, le candésartan cilexétel est transformé en produit actif, le candésartan. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40 % après l'administration orale d'une solution de candésartan cilexétel. 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 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 dans l'intervalle thérapeutique. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée dans la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous la courbe (AUC) des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps n'est pas significativement modifiée par la prise de nourriture.

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 15 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 99 %). Le volume de distribution apparent du candésartan est de 0,1 l/kg.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité absolue d'environ 70 %. La prise concomitante de nourriture augmente l'absorption d'environ 15 %. La biodisponibilité peut être réduite chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'œdème marqué.

La fixation de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est d'environ 60 %, le volume apparent de distribution d'environ 0,8 l/kg.

Métabolisme et élimination

Candésartan cilexétel

Le candésartan est principalement excrété sous forme inchangée dans les urines et la bile et faiblement éliminé par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interaction disponibles n'indiquent aucun effet sur le CYP2C9 et le CYP3A4. Sur la base des données *in vitro*, aucune interaction n'est attendue *in vivo* avec les médicaments dont la métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et 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 demi-vie du candésartan reste inchangée (environ 9 h) après administration du candésartan cilexétel en association avec l'hydrochlorothiazide. Aucune accumulation supplémentaire de candésartan n'est observée par rapport à la monothérapie après administrations répétées de l'association.

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 administration orale de candésartan cilexétel marqué au carbone 14, environ 26 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif; environ 56 % de la dose est retrouvée dans les fèces sous forme de candésartan et 10 % sous forme de métabolite inactif.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé; il est excrété pratiquement entièrement sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Environ 70 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés dans les urines en 48 heures. La demi-vie de l'hydrochlorothiazide reste inchangée (environ 8 h) après administration de l'hydrochlorothiazide en association avec du candésartan cilexétel. Aucune accumulation supplémentaire d'hydrochlorothiazide n'est observée par rapport à la monothérapie après administrations répétées de l'association.

Pharmacocinétique dans les populations spéciales

Candésartan cilexétel

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

Dans l'insuffisance rénale légère à modérée, la C_{max} et l'aire sous la courbe du candésartan augmentent au cours de doses répétées d'environ 50 % et 70 % respectivement mais la demi-vie d'élimination n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 16 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

modifications correspondantes dans l'insuffisance rénale sévère sont d'environ 50 % et 110 % respectivement. La demi-vie terminale du candésartan est approximativement doublée dans l'insuffisance rénale sévère. Les paramètres pharmacocinétiques des patients hémodialysés sont similaires à ceux des patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Dans deux études incluant des patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée, l'aire sous la courbe du candésartan a été augmentée de 20 % dans une étude et 80 % dans l'autre (voir rubrique 4.2) Il n'y a pas d'expérience chez des patients avec une insuffisance hépatique grave.

Hydrochlorothiazide

La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est augmentée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'existe pas de données de toxicité nouvelles avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, par rapport aux données disponibles avec chacun des constituants. Dans les études de tolérance précliniques, l'administration de candésartan à fortes doses chez la souris, le rat, le chien et le singe a eu des effets sur les reins et les diminué les paramètres liés aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine et hématocrite). Les effets sur le rein (tels que néphrite interstitielle, distension tubulaire, tubules basophiles; augmentation de l'urémie et de la créatininémie) peuvent être secondaires à l'effet hypotenseur, qui conduit à des altérations de la perfusion rénale. L'ajout de l'hydrochlorothiazide potentialise la néphrotoxicité du candésartan. En outre, le candésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. Ces modifications ont été considérées comme imputables à l'action pharmacologique du candésartan et ne semblent pas avoir de signification clinique.

Une fœtotoxicité a été observée en fin de gestation avec le candésartan. L'ajout de l'hydrochlorothiazide n'a pas significativement affecté le résultat des études de développement fœtal chez le rat, la souris ou le lapin (voir rubrique 4.6).

Le candésartan et l'hydrochlorothiazide ont tous les deux montré une activité génotoxique à très fortes concentrations/doses. Les données issues des études de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan et l'hydrochlorothiazide n'ont aucun potentiel mutagène ou clastogène dans les conditions d'utilisation clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

8 mg/12,5 mg

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Hydroxypropylcellulose

Stéarate de magnésium

Carmellose calcique

Macrogol 8000

16 mg/12,5 mg

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Hydroxypropylcellulose

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 17 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Stéarate de magnésium
Carmellose calcique
Macrogol 8000
Oxyde de fer rouge (E172)

32 mg/12,5 mg
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium
Carmellose calcique
Macrogol 8000
Oxyde de fer jaune (E172)

32 mg/25 mg
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium
Carmellose calcique
Macrogol 8000
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

Pilulier de HDPE:

Après la première ouverture du pilulier, le produit doit être utilisé dans les 3 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes PVC/PVDC/aluminium:

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Plaquettes Polyamide-aluminium-PVC/aluminium:

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pilulier de HDPE:

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 comprimés sous plaquettes PVC-PVDC/aluminium.

14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 comprimés sous plaquettes Polyamide-aluminium-PVC/aluminium.

Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg comprimés

PI_Text088550 3	- Updated:	Page 18 of 19
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Candesartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Pilulier de HDPE (blanc) avec fermeture inviolable en polypropylène (PP, blanc): 100 comprimés, dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

BE394484 Candesartan/HCTZ Krka 8 mg/12,5 mg comprimés (plaquettes PVC/PVDC//Al)
 BE394493 Candesartan/HCTZ Krka 8 mg/12,5 mg comprimés (plaquettes OPA/Al/PVC//Al)
 BE394502 Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg comprimés (plaquettes PVC/PVDC//Al)
 BE394511 Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg comprimés (plaquettes OPA/Al/PVC//Al)
 BE597751 Candesartan/HCTZ Krka 16 mg/12,5 mg comprimés (pilulier de HDPE)
 BE394527 Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg comprimés (plaquettes PVC/PVDC//Al)
 BE394536 Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/12,5 mg comprimés (plaquettes OPA/Al/PVC//Al)
 BE394545 Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg comprimés (plaquettes PVC/PVDC//Al)
 BE394554 Candesartan/HCTZ Krka 32 mg/25 mg comprimés (plaquettes OPA/Al/PVC//Al)

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

Date de première autorisation: 18/02/2011

Date de dernier renouvellement: 25/07/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation: 10/2025