

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Candesartan Viatris 16 mg/12,5 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Co-Candesartan Viatris 16 mg/12,5 mg contient 16 mg de candésartan cilexétel et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

### Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 102,9 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés de Co-Candesartan Viatris 16 mg/12,5 mg sont de couleur pêche, marbrés, ronds, biconvexes gravés « M » sur une face et « CH2 » sur l'autre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Co-Candesartan Viatris est indiqué dans :

Traitement de l'hypertension artérielle primaire chez les patients adultes chez lesquels une monothérapie par candésartan cilexétel ou hydrochlorothiazide ne suffit pas à réguler la tension artérielle de façon optimale.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie recommandée de Co-Candesartan Viatris 16 mg/12,5 mg est de 1 comprimé par jour en une seule prise.

Un ajustement posologique de chaque principe actif (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) est recommandé. Il est possible d'envisager de passer directement d'une monothérapie au traitement associant le candésartan cilexétel et l'hydrochlorothiazide en fonction de la situation clinique. Il est conseillé de procéder à un ajustement posologique du candésartan cilexétel lorsque le patient suivait au préalable une monothérapie par l'hydrochlorothiazide. Co-Candesartan Viatris peut être administré chez les patients chez lesquels une monothérapie par candésartan cilexétel ou hydrochlorothiazide ou un traitement associant candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide à faible dose ne suffit pas à réguler la tension artérielle de façon optimale.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur est généralement obtenue dans les quatre semaines qui suivent le début du traitement.

## Populations particulières

### *Population âgée*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

### *Patients présentant une déplétion du volume intravasculaire*

Un ajustement posologique du candésartan cilexétel est recommandé chez les patients à risque d'hypotension, tels que les patients susceptibles de présenter une hypovolémie (chez ces patients, une dose initiale de 4 mg de candésartan cilexétel peut être envisagée).

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle), un ajustement de la dose est recommandé.

Co-Candesartan Viatris ne doit pas être administré aux patients qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min pour 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle) (voir rubrique 4.3).

### *Insuffisance hépatique*

Un ajustement posologique du candésartan cilexétel est recommandé chez les patients souffrant d'une maladie de foie chronique légère à modérée.

Co-Candesartan Viatris ne doit pas être administré aux patients qui présentent une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase (voir rubrique 4.3).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Co-Candesartan Viatris n'ont pas été établies chez les enfants entre 0 et 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie orale.

Co-Candesartan Viatris peut être pris avec ou sans nourriture.

La biodisponibilité du candésartan n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Il n'existe aucune interaction cliniquement significative entre l'hydrochlorothiazide et les aliments.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux substances dérivées des sulfamides. L'hydrochlorothiazide est une substance active dérivée des sulfamides.
- Deuxième et troisième trimestre de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min pour 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle).
- Insuffisance hépatique grave et/ou cholestase.
- Hypokaliémie et hypercalcémie résistantes.
- Goutte.
- L'association de Co-Candesartan Viatris à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

##### Hydrochlorothiazide

##### 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'oedème 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, Co-Candesartan Viatris 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.

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

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

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

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

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

##### *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 Co-Candesartan Viatris (voir rubrique 4.3).

##### *Transplantation rénale*

On dispose de preuves cliniques limitées concernant l'administration de Co-Candesartan Viatris à des patients ayant subi une transplantation rénale.

##### *Sténose des artères rénales*

Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), sont susceptibles d'induire une élévation de l'urémie et de la créatininémie chez les patients qui présentent une sténose

bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale d'un rein unique.

#### *Déplétion du volume intravasculaire*

Comme avec les autres agents qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodée. L'administration de Co-Candesartan Viatriis n'est donc pas recommandée tant que cette déplétion n'a pas été corrigée.

#### *Anesthésie et chirurgie*

En raison d'un blocage du système rénine-angiotensine chez les patients qui bénéficient d'un traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hypotension peut survenir pendant une anesthésie ou une intervention chirurgicale. Très rarement, l'hypotension peut être grave et nécessiter l'administration intraveineuse de liquides de remplissage et/ou de vasopresseurs.

#### *Insuffisance hépatique*

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique évolutive car de légères modifications de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent induire un coma hépatique. Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'administration de Co-Candesartan Viatriis chez les patients en insuffisance hépatique.

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

Comme avec les autres vasodilatateurs, la plus grande prudence s'impose chez les patients qui présentent une sténose de la valve aortique ou mitrale hémodynamiquement significative ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

#### *Hyperaldostéronisme primaire*

En général, les patients qui présentent un hyperaldostéronisme primaire ne répondent pas aux antihypertenseurs qui agissent par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation de Co-Candesartan Viatriis n'est pas recommandée dans cette population.

#### *Déséquilibre électrolytique*

Un ionogramme sanguin doit être effectué à intervalles réguliers.

Les dérivés thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydroélectrolytique (notamment une hypercalcémie, une hypokaliémie, une hyponatrémie, une hypomagnésémie et une alcalose hypochlorémique).

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et entraîner une élévation légère et épisodique de la calcémie.

Une hypercalcémie importante peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par des dérivés thiazidiques devra être interrompu avant d'évaluer la fonction parathyroïdienne.

L'hydrochlorothiazide augmente l'excrétion urinaire de potassium de façon dose-dépendante, ce qui peut induire une hypokaliémie. Cet effet de l'hydrochlorothiazide semble s'atténuer lorsqu'il est associé au candésartan cilexétel. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est inadapté et chez les patients traités de manière concomitante par des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

Le traitement par candésartan cilexétel peut provoquer une hyperkaliémie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une insuffisance rénale, l'administration

concomitante de Co-Candesartan Viatris et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'aliskiren, de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques, de substituts du sel ou d'autres substances susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (comme l'héparine sodique, le co-trimoxazole, également connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut induire une augmentation de la kaliémie. Si nécessaire, la kaliémie devra être surveillée.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l'excrétion urinaire de magnésium et entraîner une hypomagnésémie.

#### *Effets métaboliques et endocriniens*

Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Un ajustement posologique des antidiabétiques, y compris de l'insuline, peut s'avérer nécessaire. Un traitement par des dérivés thiazidiques peut révéler un diabète sucré latent. Des hausses de la cholestérolémie et de la triglycéridémie ont été associées au traitement par des diurétiques thiazidiques. Avec la dose contenue dans Co-Candesartan Viatris, des effets minimes ou nuls ont été signalés.

Les diurétiques thiazidiques augmentent l'uricémie et peuvent induire une crise de goutte chez les patients sensibles.

#### *Photosensibilité*

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

#### *Angioedème intestinal*

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [y compris candésartan cilexétilel/hydrochlorothiazide] (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, candésartan cilexétilel/hydrochlorothiazide doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en oeuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

#### *Généralités*

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent, de façon prédominante, de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive grave ou une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par d'autres médicaments, y compris ARAII qui agissent sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, plus rarement, une insuffisance rénale aiguë. Comme avec tous les antihypertenseurs, une réduction trop importante de la pression artérielle chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire associée à une athérosclérose pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se manifester à la fois chez les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique et n'en ayant pas, mais elles sont plus fréquentes chez les patients qui présentent ce type d'antécédents.

Une poussée ou l'activation d'un lupus érythémateux systémique ont été signalées lors de traitement par des diurétiques thiazidiques.

L'effet antihypertenseur de Co-Candesartan Viatris peut être renforcé par d'autres antihypertenseurs.

#### *Grossesse*

Les ARAll ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. Sauf si l'on estime nécessaire de poursuivre la thérapie par ARAll, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par ARAll doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### *Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé*

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent une baisse soudaine de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire subite, et surviennent habituellement entre quelques heures et quelques semaines après l'instauration du médicament. S'il n'est pas traité, le glaucome aigu à angle fermé peut conduire à une perte visuelle permanente. Le traitement initial consiste à arrêter la prise du médicament au plus vite. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut devoir être envisagé si la pression intraoculaire reste hors de contrôle. Les facteurs de risque pour le développement d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure un antécédent d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

#### *Excipients*

Ce médicament 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.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les agents ayant été étudiés dans le cadre d'études de pharmacocinétique cliniques incluent la warfarine, la digoxine, les contraceptifs oraux (à savoir éthinylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide et la nifédipine. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été relevée lors de ces études.

La déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide peut être potentialisée par d'autres médicaments associés à une perte potassique et par une hypokaliémie (par exemple d'autres diurétiques hypokaliémisants, des laxatifs, de l'amphotéricine, de la carbénoxolone, de la pénicilline G sodique, des dérivés de l'acide salicylique, corticostéroïdes, ACTH).

L'administration concomitante de Co-Candesartan Viatris et de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques, de substituts du sel ou d'autres substances susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (comme l'héparine sodique, co-trimoxazole, également connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut induire une augmentation de la kaliémie. Si nécessaire, il faut surveiller la kaliémie (voir rubrique 4.4).

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie induites par les diurétiques favorisent la manifestation des effets cardiotoxiques potentiels des glucosides digitaliques et des antiarythmiques. Une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée lorsque Co-Candesartan Viatris est administré en association avec ce type de médicaments et avec les médicaments suivants susceptibles d'induire des torsades de pointes :

- les antiarythmiques de classe Ia (tels que la quinidine, l'hydroquinidine et le

- disopyramide)
- les antiarythmiques de classe III (tels que l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide)
- certains neuroleptiques (tels que la thioridazine, la chlorpromazine, la lévomépromazine, la trifluopérazine, la cyamémazine, le sulpiride, le sultopride, l'amisulpride, le tiapride, le pimozide, l'halopéridol et le dropéridol)
- d'autres médicaments (tels que le bépridil, le cisapride, le diphémanil, l'érythromycine IV, l'halofantrine, la kétansérine, la mizolastine, la pentamidine, la sparflouxacine, la terfénadine, la vincamine IV)

Des élévations réversibles des concentrations sériques de lithium, ainsi qu'une toxicité ont été signalées lors de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'hydrochlorothiazide. Un effet similaire a également été signalé avec les ARAII. L'utilisation du candésartan et de l'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée en association avec le lithium. Si cette association s'avère nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium est recommandée.

L'association des AIIIRA et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (à savoir les inhibiteurs sélectifs de COX-2, l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les AINS non sélectifs) peut atténuer l'effet antihypertenseur du médicament.

Comme avec les inhibiteurs de l'ECA, l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'AINS peut augmenter le risque de dégradation de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë, et d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée. Cette association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après le début de l'association thérapeutique, puis de façon régulière.

Les AINS atténuent l'effet diurétique, natriurétique et antihypertenseur de l'hydrochlorothiazide.

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).

Le colestipol ou la cholestyramine réduisent l'absorption de l'hydrochlorothiazide.

L'effet des myorelaxants non dépolarisants (tels que la tubocurarine) peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

En raison d'une diminution de l'excrétion, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. En cas de prescription de suppléments calciques ou de vitamine D, la calcémie doit être surveillée et la dose doit être ajustée en conséquence.

L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être accentué par les dérivés thiazidiques.

Les agents anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, en réduisant la motilité gastro-intestinale et la vitesse de vidange gastrique.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables associés à l'amantadine.

Ils peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques (tels que le cyclophosphamide et le méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

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

Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Un ajustement posologique des antidiabétiques, y compris de l'insuline, peut s'avérer nécessaire. En raison du risque d'acidose lactique pouvant être induit par une insuffisance rénale fonctionnelle associée à l'hydrochlorothiazide, la metformine doit être administrée avec précaution.

L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse artérielle aux amines pressives (comme l'adrénaline) mais pas suffisamment pour éliminer tout effet presseur.

L'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë, notamment en présence de doses élevées de produits de contraste iodés.

Un traitement associé à la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications du type crises de goutte.

Un traitement en association avec du baclofène, de l'amifostine, des antidépresseurs tricycliques ou des neuroleptiques peut augmenter l'effet antihypertenseur et induire une hypotension.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

*Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) :*

L'administration d'ARAI n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'administration d'ARAI pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition aux inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes. Cependant, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Bien qu'il n'y ait pas de données épidémiologiques fiables relatives au risque associé aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), des risques similaires pourraient exister pour cette classe de médicaments. À moins que la poursuite du traitement par ARAI ne soit considérée comme essentielle, il convient de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse au profit de traitements ayant un profil d'innocuité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAI doit être immédiatement arrêté et, si nécessaire, un autre traitement doit être instauré.

On sait que l'administration d'un traitement par ARAI au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse induit une fœtotoxicité chez l'humain (baisse de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification crânienne) et une toxicité chez les nouveau-nés (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAlI dès le deuxième trimestre de grossesse, il est recommandé de pratiquer une échographie afin de vérifier la fonction rénale et la formation du crâne.

L'apparition d'une hypotension chez les nouveau-nés dont les mères ont pris des ARAlI doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

*Hydrochlorothiazide :*

Il existe peu de données concernant l'administration d'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre. Les études animales ne sont pas concluantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son administration au cours des deuxième et troisième trimestres peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et avoir des effets sur le fœtus et le nouveau-né comme un ictère, un trouble de l'équilibre électrolytique et une thrombopénie.

En raison du risque de baisse du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, l'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré pour traiter un œdème gestationnel, une hypertension gestationnelle ou une prééclampsie, à moins qu'il n'ait un effet bénéfique sur l'évolution de l'une de ces pathologies.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré comme traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Allaitement

*Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAlI) :*

Il n'existe aucune information concernant l'administration de Co-Candesartan Viatris pendant l'allaitement. Un traitement par Co-Candesartan Viatris n'est donc pas recommandé et des options thérapeutiques alternatives ayant des profils d'innocuité mieux établis pendant l'allaitement sont préférables, en particulier pendant l'allaitement des nouveau-nés à terme ou des prématurés.

*Hydrochlorothiazide :*

L'hydrochlorothiazide est excrété en petite quantité dans le lait maternel. Les dérivés thiazidiques, qui induisent une diurèse importante à hautes doses, peuvent inhiber la production de lait. En conséquence, l'administration de Co-Candesartan Viatris au cours de l'allaitement n'est pas recommandée.

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

Aucune étude vérifiant les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, il convient toutefois de prendre en compte que des vertiges et une fatigue occasionnels peuvent survenir pendant le traitement par Co-Candesartan Viatris.

**4.8 Effets indésirables**

Les réactions indésirables observées lors des essais cliniques contrôlés portant sur le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide étaient légères et transitoires.

Le nombre d'interruptions de traitement pour cause d'effets indésirables était similaire avec le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide (2,3-3,3 %) et le placebo (2,7-4,3 %).

Dans les études cliniques menées avec le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, les effets indésirables se sont limités à ceux rapportés précédemment avec le candésartan cilexétel et/ou l'hydrochlorothiazide.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables signalés avec le candésartan cilexétel dans le cadre des essais cliniques et après la mise sur le marché. Dans une analyse poolée des données d'essais cliniques concernant des patients hypertendus, les réactions indésirables associées à candésartan cilexétel ont été définies en fonction d'une incidence d'effets indésirables liés au candésartan cilexétel supérieure d'au moins 1 % à l'incidence observée avec le placebo.

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 ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infections respiratoires
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, angioedème intestinal
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très rare	Augmentation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Angioedème, éruption, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Dorsalgie, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Atteinte rénale pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale chez les patients à risque (voir rubrique 4.4)

Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables signalées lors d'une monothérapie par hydrochlorothiazide, généralement à des doses supérieures ou égales à 25 mg :

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Fréquence indéterminée	Cancer de la peau non-mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)***
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, anémie aplasique, dépression

		de la moelle osseuse, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (y compris hyponatrémie et hypokaliémie)
Affections psychiatriques	Rare	Troubles du sommeil, dépression, agitation
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensation de « tête légère », vertiges
	Rare	Paresthésie
Affections oculaires	Rare	Vision floue temporaire
	Fréquence indéterminée	Epanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	Rare	Arythmie cardiaque
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension orthostatique
	Rare	Angéite nécrosante (vasculite, vasculite cutanée)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Détresse respiratoire (y compris pneumonie et œdème pulmonaire)
	Très rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Anorexie, perte d'appétit, irritation gastrique, diarrhée, constipation
	Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Rare	Jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption, urticaire, réactions de photosensibilité
	Rare	Nécrolyse épidermique toxique, réactions de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux disséminé
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Spasme musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Glycosurie
	Rare	Anomalies de la fonction rénale et néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Faiblesse
	Rare	Fièvre
Investigations	Fréquent	Hausse de la cholestérolémie et de la triglycéridémie
	Rare	Augmentation des taux de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique

\*\*\* 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 :

#### Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance  
Boîte Postale 97  
1000 Bruxelles  
Madou  
Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
ou  
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes*

Compte tenu des caractéristiques pharmacologiques, les principales manifestations d'un surdosage par candésartan cilexétil seraient l'hypotension symptomatique et les vertiges. Dans des cas individuels de surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétil), les patients se sont rétablis sans lésion durable.

La principale manifestation d'un surdosage par hydrochlorothiazide est la perte importante de liquides et d'électrolytes. Des symptômes tels que vertiges, hypotension, soif, tachycardie, arythmie ventriculaire, sédation/trouble de la conscience et crampes musculaires peuvent être également observés.

### *Prise en charge*

Il n'existe aucune information particulière concernant le traitement d'un surdosage par Co-Candesartan Viatrix. Toutefois, en cas de surdosage, les mesures suivantes sont recommandées :

Lorsque cela est indiqué, l'induction de vomissement ou un lavage gastrique doivent être envisagés. En cas de survenue d'une hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être instauré et les signes vitaux doivent être surveillés. Le patient doit être placé en position couchée avec les jambes surélevées. Si cela ne suffit pas, une perfusion de solution saline isotonique doit être posée pour augmenter la volémie plasmatique. Le taux sérique d'électrolytes et l'équilibre acido-basique doivent être surveillés et corrigés si nécessaire. Si les mesures susmentionnées s'avèrent insuffisantes, il est possible d'administrer des médicaments sympathomimétiques.

Le candésartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Aucune information n'est disponible quant à l'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II + diurétiques, code ATC : C09DA06.

### Mécanisme d'action

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone et elle joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension et d'autres troubles cardiovasculaires. Elle intervient également dans la pathogenèse de l'hypertrophie d'organe et de l'atteinte d'organes cibles. Les principaux effets physiologiques de l'angiotensine II, tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'hémostase hydrosodée et la stimulation de la croissance cellulaire, sont médiés par le récepteur de type 1 (AT<sub>1</sub>).

### Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexétel est un promédicament rapidement transformé en médicament actif, le candésartan, par hydrolyse de la fonction ester, au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARAll, sélectif des récepteurs AT<sub>1</sub>, qui agit en se liant avec une forte affinité aux récepteurs puis en s'en dissociant lentement. Il n'a aucune activité agoniste.

### Efficacité et sécurité clinique

Le candésartan n'a pas d'influence sur l'ECA ou d'autres systèmes enzymatiques généralement associés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA. Compte tenu de l'absence d'effet sur la dégradation des kinines ou sur le métabolisme d'autres substances, comme la substance P, il est peu probable que les ARAll soient associés à une toux. Dans des essais cliniques contrôlés qui comparaient le candésartan cilexétel à des inhibiteurs de l'ECA, l'incidence de la toux était plus faible chez les patients traités par le candésartan cilexétel. Le candésartan n'agit sur, ni ne bloque, aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique qui joue un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. L'antagonisme des récepteurs AT<sub>1</sub> se traduit par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Les effets de l'administration, en prise une fois par jour, de doses de 8 à 16 mg de candésartan cilexétel (dose moyenne de 12 mg) sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont été évalués dans un essai clinique randomisé qui incluait 4937 patients âgés (de 70 à 89 ans dont 21 % avaient 80 ans et plus) présentant une hypertension légère à modérée et suivis pendant 3,7 ans en moyenne (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Les patients recevaient du candésartan ou un placebo associés, si nécessaire, à un autre traitement antihypertenseur. Dans le groupe traité par candésartan, la pression artérielle est passée de 166/90 à 145/80 mmHg, et dans le groupe témoin, elle est passée de 167/90 à 149/82 mmHg. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les événements cardiovasculaires majeurs, critère d'évaluation composite principal comprenant les décès d'origine vasculaire, les AVC non fatals et les infarctus du myocarde non fatals. On a observé 26,7 événements pour 1000 patients-années dans le groupe traité par le candésartan contre 30,0 événements pour 1000 patients-années dans le groupe témoin (risque relatif = 0,89, 95% [intervalle de confiance] IC 0,75-1,06 ; p = 0,19).

L'hydrochlorothiazide inhibe la réabsorption active du sodium, principalement dans les tubes contournés distaux du rein, et favorise l'excrétion du sodium, du chlorure et de l'eau.

L'excrétion rénale du potassium et du magnésium augmente de façon dose-dépendante alors que le calcium est réabsorbé à un degré plus important. L'hydrochlorothiazide entraîne une baisse du volume plasmatique et du liquide extracellulaire ainsi qu'une réduction du débit cardiaque et de la pression artérielle. Lors de traitements au long cours, une diminution de la résistance périphérique contribue à faire baisser la pression artérielle.

Des études cliniques à grande échelle ont montré qu'un traitement à long terme par hydrochlorothiazide réduit le risque 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 ( $\sim 25\ 000$  mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée ( $\sim 100\ 000$  mg) (voir aussi rubrique 4.4).

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

Chez les patients hypertendus, Co-Candesartan Viatris entraîne une baisse dose-dépendante et durable de la pression artérielle sans accélération réflexe du rythme cardiaque. Aucun effet hypotenseur grave ou exagéré lié à la première dose ni aucun effet rebond après l'arrêt du traitement n'ont été observés. L'effet antihypertenseur survient en général dans les deux heures qui suivent l'administration d'une dose unique de Co-Candesartan Viatris. En cas de traitement continu, la diminution maximale de la pression artérielle est atteinte dans les quatre semaines et se maintient pendant toute la durée du traitement à long terme. L'administration, une fois par jour, de Co-Candesartan Viatris induit une diminution progressive et efficace de la pression artérielle sur 24 heures, avec peu de différence entre les effets maximum et minimum pendant l'intervalle de dosage. Dans une étude randomisée en double aveugle, l'administration quotidienne unique de Co-Candesartan Viatris 16 mg/12,5 mg a entraîné une réduction significativement plus importante de la tension artérielle et a permis de contrôler un nombre significativement plus élevé de patients que l'association losartan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg une fois par jour.

Dans des essais randomisés en double aveugle, l'incidence des événements indésirables, et notamment de la toux, était plus faible dans le groupe traité par l'association Co-Candesartan Viatris par rapport au groupe traité par des inhibiteurs de l'ECA associés à l'hydrochlorothiazide.

Dans deux études cliniques (randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, avec groupes parallèles) incluant respectivement 275 et 1524 patients randomisés, les associations candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg ont induit des réductions de la tension artérielle de 22/15 mmHg et 21/14 mmHg, respectivement, et se sont avérées significativement plus efficaces que les composants individuels respectifs.

Dans une étude randomisée, en double aveugle et menée avec des groupes parallèles, incluant 1975 patients randomisés n'ayant pas obtenu un contrôle optimal avec 32 mg de candésartan cilexétile une fois par jour, l'ajout de 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide a permis d'obtenir des réductions supplémentaires de la tension artérielle. L'association candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide 32 mg/25 mg était significativement plus efficace que l'association 32 mg/12,5 mg ; les réductions globales moyennes de tension artérielle

correspondaient respectivement à 16/10 mmHg et 13/9 mmHg.

L'association Co-Candesartan Viartis a montré une efficacité similaire indépendamment de l'âge et du sexe des patients.

Il n'existe actuellement pas de données sur l'utilisation de l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide chez les patients présentant une maladie rénale/néphropathie, une réduction de la fonction ventriculaire gauche/insuffisance cardiaque congestive ou en post-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 cilexétil et d'hydrochlorothiazide n'exerce pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de chacun de ces deux médicaments.

### Absorption et distribution

#### *Candésartan cilexétil*

Après administration orale, le candésartan cilexétil est transformé en substance active : le candésartan. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40 % après l'administration orale d'une solution de candésartan cilexétil. La biodisponibilité relative d'un comprimé de candésartan cilexétil par rapport à celle de la même solution orale est de 34 % avec une très faible variabilité. La valeur moyenne du pic de concentration sérique ( $C_{max}$ ) 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, à doses thérapeutiques. Aucune différence liée au sexe du patient n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration sérique de candésartan par rapport au temps n'est pas significativement modifiée par la prise d'aliments.

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

#### *Hydrochlorothiazide*

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé du tractus gastro-intestinal. Sa biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. La prise concomitante d'aliments augmente l'absorption d'environ 15 %. Une réduction de la biodisponibilité peut être observée chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque ou un œdème prononcé.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'hydrochlorothiazide est d'environ 60 %. Le volume de distribution apparent est de 0,8 l/kg environ.

#### Biotransformation et élimination

##### *Candésartan cilexétil*

Le candésartan est principalement éliminé tel quel par les voies urinaire et biliaire et, dans une moindre mesure, par métabolisme hépatique (CYP2C9). Aucun effet sur les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 n'a été observé dans les études d'interactions médicamenteuses disponibles à l'heure actuelle. D'après les données *in vitro* disponibles, aucune interaction ne devrait survenir *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 du cytochrome P450. La demi-vie terminale ( $t_{1/2}$ ) du candésartan 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 heures) après l'administration de candésartan cilexétil associé à l'hydrochlorothiazide. Aucune accumulation supplémentaire de candésartan n'est observée après l'administration de doses répétées du traitement d'association par rapport à la monothérapie.

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 par sécrétion tubulaire active. Après l'administration d'une dose orale de candésartan cilexétil marqué au carbone 14, environ 26 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif alors qu'environ 56 % de la dose sont excrétés dans les selles sous forme de candésartan et 10 % sous forme de métabolite inactif.

##### *Hydrochlorothiazide*

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé. Il est excrété presque entièrement tel quel par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Environ 70 % d'une dose orale sont excrétés dans l'urine dans les 48 heures. La demi-vie de l'hydrochlorothiazide reste inchangée (environ 8 heures) après l'administration d'hydrochlorothiazide associé au candésartan cilexétil. Aucune accumulation supplémentaire d'hydrochlorothiazide n'est observée après l'administration de doses répétées du traitement d'association par rapport à la monothérapie.

#### Pharmacocinétique chez les populations particulières

##### *Candésartan cilexétil*

Chez les personnes âgées (de plus de 65 ans), le pic de concentration sérique et l'ASC du

candésartan augmentent d'environ 50 % et 80 % respectivement par rapport aux sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence des événements indésirables sont identiques chez les patients jeunes et âgés après administration d'une même dose de Co-Candesartan Viatris (voir rubrique 4.2).

Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée, le pic de concentration sérique et l'ASC du candésartan augmentent d'environ 50 % et 70 % respectivement après l'administration de doses répétées mais la demi-vie terminale n'est pas modifiée par rapport aux patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave étaient d'environ 50 % et 110 % respectivement. Chez ces patients, la demi-vie terminale du candésartan était approximativement doublée. Les paramètres pharmacocinétiques des patients hémodialysés étaient similaires à ceux des patients en insuffisance rénale grave.

Dans deux études incluant des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, on a observé une augmentation de l'ASC moyenne du candésartan, d'environ 20% dans une étude et de 80% dans l'autre étude (voir rubrique 4.2). On ne dispose d'aucune expérience chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### *Hydrochlorothiazide*

La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est plus longue chez les patients qui présentent une insuffisance rénale.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Il n'existe aucune nouvelle donnée qualitative quant à la toxicité de l'association par rapport aux données observées pour chaque composant. Dans les études d'innocuité précliniques, le candésartan administré à doses élevées à des souris, des rats, des chiens et des singes modifiait les paramètres rénaux et érythrocytaires. Le candésartan a entraîné une baisse des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Les effets sur les paramètres rénaux (comme une régénération, une dilatation et une basophilie tubulaires, une augmentation de l'urémie et de la créatininémie) étaient induits par le candésartan et pourraient résulter de l'effet hypotenseur qui entraîne des modifications de la perfusion rénale. L'ajout d'hydrochlorothiazide augmente la néphrotoxicité du candésartan. En outre, le candésartan induisait une hyperplasie/hypertrophie des cellules de juxtaglomérulaires. Ces modifications ont été imputées à l'action pharmacologique du candésartan et ont été jugées cliniquement peu pertinentes.

Une toxicité fœtale en fin de gestation a été observée après traitement par candésartan. L'ajout d'hydrochlorothiazide n'a pas modifié significativement les résultats des études sur le développement fœtal menées chez les rats, les souris ou les lapins (voir rubrique 4.6).

Le candésartan et l'hydrochlorothiazide ont tous les deux montré une activité génotoxique à des doses/concentrations très élevées. Les données des essais *in vitro* et *in vivo* sur la génotoxicité montrent qu'il est peu probable que le candésartan et l'hydrochlorothiazide exercent une activité mutagène ou clastogène dans des conditions normales d'utilisation.

Il n'existe aucune preuve que les deux composants aient un effet carcinogène.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydrate  
Carmellose calcique  
Monostéarate de glycérol  
Hydroxypropylcellulose  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Amidon de maïs  
Stéarate de magnésium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

La péremption après ouverture du médicament conditionné en flacon HDPE est de 90 jours.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne pas retirer le dessiccant contenu dans le flacon.

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

Plaquettes OPA-Aluminium-PVC/Aluminium, plaquettes PVC/Aluminium ou plaquettes Aluminium/Aluminium avec 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés.  
Flacon blanc opaque (HDPE) avec un bouchon à vis blanc opaque, avec du coton absorbant et un dessiccant avec 30 et 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE :

16 mg/12,5 mg plaquettes OPA-Alu-PVC/Alu : BE390941

16 mg/12,5 mg plaquettes PVC/Alu :	BE435337
16 mg/12,5 mg plaquettes Alu/Alu :	BE435346
16 mg/12,5 mg flacon :	BE390957

LU :

16 mg/12,5 mg plaquettes & flacon	2011080014
-----------------------------------	------------

- 0618087: 1\*7 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618091: 1\*10 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618106: 1\*14 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618123: 1\*15 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618137: 1\*28 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618141: 1\*30 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618154: 1\*50 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618168: 1\*56 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618171: 1\*60 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618185: 1\*84 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618199: 1\*90 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618204: 1\*98 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0618218: 1\*100 cpr.ss.blist.Alu/Alu
- 0785881: 1\*7 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0785894: 1\*10 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0785913: 1\*14 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0785927: 1\*15 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0785931: 1\*28 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0785944: 1\*30 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0785958: 1\*50 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0785961: 1\*56 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0785975: 1\*60 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0785989: 1\*84 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0785992: 1\*90 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0786003: 1\*98 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0786017: 1\*100 cpr.ss.blist.PVC/Alu
- 0786021: 1\*30 cpr.flacon HDPE
- 0786034: 1\*90 cpr.flacon HDPE

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

Date de première autorisation : 28/04/2011

Date de dernier renouvellement : 11/01/2018

## **10. DATE D'APPROBATION DU TEXTE**

03/2025