

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Candesartan Sandoz 32 mg/12,5 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 32 mg de candésartan cilexétel et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 156 mg de lactose (comme lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé brun clair, tacheté, oblong, biconvexe, portant la mention '32' gravée sur une face et une barre de cassure sur les deux faces.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Co-Candesartan Sandoz est indiqué pour :

- Traitement de l'hypertension primaire chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de manière optimale par le candésartan cilexétel ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de Co-Candesartan Sandoz est d'un comprimé une fois par jour.

Une titration de la dose avec les composants individuels (le candésartan cilexétel et l'hydrochlorothiazide) est recommandée. Le passage direct d'une monothérapie à Co-Candesartan Sandoz est toutefois envisageable lorsque cela est cliniquement pertinent. Une titration de la dose du candésartan cilexétel est recommandée en cas de passage de l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Co-Candesartan Sandoz peut être administré aux patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de manière optimale par le candésartan cilexétel ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou par Co-Candesartan Sandoz à de plus faibles doses.

La majorité de l'effet antihypertenseur est habituellement obtenue dans les 4 semaines qui suivent l'instauration du traitement.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

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

#### *Déplétion du volume intravasculaire :*

Une titration de la dose du candésartan cilexétel est recommandée chez les patients à risque d'hypotension, tels que les patients susceptibles de présenter une déplétion volémique (une dose initiale de 4 mg de candésartan cilexétel peut être envisagée chez ces patients).

#### *Insuffisance rénale*

Une titration de la dose est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30 - 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC)).

Co-Candesartan Sandoz est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC) (voir rubrique 4.3).

#### *Insuffisance hépatique*

Une titration de la dose du candésartan cilexétel est recommandée chez les patients présentant une affection hépatique chronique légère à modérée.

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

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Co-Candesartan Sandoz chez les enfants et adolescents entre la naissance et l'âge de 18 ans n'ont pas été établies. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

### Mode d'administration

Voie orale.

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

La biodisponibilité du candésartan n'est pas affectée par la nourriture.

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

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux principes actifs dérivés des sulfamides. L'hydrochlorothiazide est un principe actif dérivé des sulfamides.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC).
- Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.
- Hypokaliémie et hypercalcémie réfractaires.
- Goutte.
- L'utilisation concomitante de Co-Candesartan Sandoz et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> SC) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

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

Il a été prouvé que l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmentait le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de

la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA, entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc par conséquent pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement par double blocage est considéré comme étant absolument nécessaire, son recours ne pourra se faire que sous la surveillance médicale étroite d'un spécialiste. Il conviendra également de réaliser des contrôles fréquents pour surveiller la fonction rénale, la quantité d'électrolytes dans le sang et la tension artérielle des patients.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

#### *Insuffisance rénale*

Comme avec d'autres agents inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale peuvent être attendues chez certains patients sensibles traités par Co-Candesartan Sandoz (voir rubrique 4.3).

#### *Transplantation rénale*

Il existe une expérience clinique limitée en ce qui concerne l'utilisation de Co-Candesartan Sandoz chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

#### *Sténose de l'artère rénale*

Les médicaments qui influencent le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII), peuvent entraîner une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère qui irrigue un rein unique.

#### *Déplétion du volume intravasculaire*

Une hypotension symptomatique peut se produire chez les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire et/ou une déplétion sodée, comme cela a été décrit avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Dès lors, l'utilisation de Co-Candesartan Sandoz n'est pas recommandée aussi longtemps que cette anomalie n'a pas été corrigée.

#### *Anesthésie et chirurgie*

Une hypotension peut se produire pendant une anesthésie et une intervention chirurgicale chez les patients traités par ARAII en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Dans de très rares cas, l'hypotension peut être sévère au point de nécessiter l'utilisation de liquides intraveineux et/ou de substances vasopressives.

#### *Insuffisance hépatique*

La prudence est de mise lors de l'utilisation de thiazides chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique évolutive car des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique sont susceptibles de précipiter un coma hépatique. On n'a pas d'expérience clinique avec Co-Candesartan Sandoz chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

#### *Sténose valvulaire aortique et mitrale (cardiomyopathie hypertrophique obstructive)*

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant d'une sténose valvulaire aortique ou mitrale hémodynamiquement significative, ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

#### *Hyperaldostéronisme primaire*

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire d'une inhibition du système rénine-angiotensine-

aldostérone. Dès lors, l'utilisation de Co-Candesartan Sandoz n'est pas recommandée dans cette population.

#### *Déséquilibre électrolytique*

Une détermination périodique des électrolytes sériques doit être réalisée à intervalles appropriés. Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydrique ou électrolytique (hypercalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie et alcalose hypochlorémique).

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et induire une légère augmentation intermittente des concentrations sériques du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie cachée. Les thiazides doivent être arrêtés avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne.

L'hydrochlorothiazide induit une augmentation dose-dépendante de l'excrétion urinaire du potassium qui peut provoquer une hypokaliémie. Cet effet de l'hydrochlorothiazide semble moins évident lorsqu'il est combiné avec le candésartan cilexétel. Le risque d'hypokaliémie peut être augmenté chez les patients atteints de cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse abondante, les patients avec prise orale inadéquate d'électrolytes et les patients recevant un traitement concomitant par corticostéroïdes ou hormone adrénocorticotrope (ACTH).

Le traitement par candésartan cilexétel peut provoquer une hyperkaliémie, en particulier en présence d'une défaillance cardiaque et/ou d'une insuffisance rénale. L'utilisation concomitante de Co-Candesartan Sandoz et IEC, aliskirène, de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium ou de substituts du sel ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux sériques de potassium (p. ex. l'héparine sodique, le co-trimoxazole également connu sous le nom de « triméthoprim/sulfaméthoxazole ») peut donner lieu à des augmentations du potassium sérique. Une surveillance du potassium doit être réalisée si cela s'avère approprié. On a montré que les thiazides augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut se traduire par une hypomagnésémie.

#### *Effets métaboliques et endocriniens*

Un traitement par diurétique thiazidique peut altérer la tolérance au glucose. Un ajustement de la dose des antidiabétiques, y compris de l'insuline, peut s'avérer nécessaire. Un diabète latent peut devenir manifeste pendant un traitement par thiazide. Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été associées au traitement par diurétique thiazidique. Aux doses contenues dans Co-Candesartan Sandoz, seuls des effets minimes ont été observés. Les diurétiques thiazidiques augmentent la concentration sérique en acide urique et peuvent précipiter une goutte chez les patients sensibles.

#### *Photosensibilité*

On a rapporté des cas de réactions de photosensibilité durant l'utilisation de diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). S'il se produit une réaction de photosensibilité, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si la réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

#### *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).

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

Les sulfamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique, qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Ce phénomène se caractérise par divers symptômes, comme une perte d'acuité visuelle aiguë ou une douleur oculaire, qui surviennent généralement dans les quelques heures ou semaines qui suivent l'instauration du traitement. Si le glaucome aigu à angle fermé n'est pas traité, cela peut entraîner une perte permanente de la vue. Le traitement initial consiste à interrompre la prise d'hydrochlorothiazide dès que possible. Il peut s'avérer nécessaire de prendre des mesures médicales ou chirurgicales immédiatement si la pression intraoculaire demeure incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent comprendre des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamidés.

#### *Angioedème intestinal*

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [y compris candésartan] (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 doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

#### *Généralités*

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent principalement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, notamment une sténose des artères rénales), le traitement par des médicaments qui affectent ce système, y compris les ARAII, a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë. Comme avec n'importe quel antihypertenseur, une diminution excessive de la tension artérielle chez des patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire athéroscléreuse pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se produire chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais elles sont plus susceptibles de survenir chez des patients présentant de tels antécédents.

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

L'effet antihypertenseur de Co-Candesartan Sandoz peut être potentialisé par d'autres antihypertenseurs.

#### *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, Co-Candesartan Sandoz 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.

#### *Avertissements spéciaux concernant les excipients*

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase totale ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

#### *Grossesse*

Les ARAII ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. A moins qu'un traitement par ARAII ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi durant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

L'utilisation de Co-Candesartan Sandoz peut induire des résultats positifs lors des contrôles antidopage en raison de l'hydrochlorothiazide.

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

Les substances qui ont été évaluées dans des études de pharmacocinétique clinique comportent la warfarine, la digoxine, les contraceptifs oraux (p. ex. la combinaison éthinylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide et la nifédipine. Ces études n'ont pas permis d'identifier des interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives.

On pourrait s'attendre à ce que l'effet de déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide soit potentialisé par d'autres médicaments associés à une perte potassique et à une hypokaliémie (p. ex. d'autres diurétiques kaliurétiques, les laxatifs, l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G sodique, les dérivés de l'acide salicylique, les stéroïdes, l'ACTH).

L'utilisation concomitante de Co-Candesartan Sandoz et de diurétiques d'épargne potassique, de compléments de potassium ou de substituts du sel ou d'autres médicaments susceptibles d'accroître les taux sériques de potassium (p. ex. l'héparine sodique, le co-trimoxazole également connu sous le nom de « triméthoprim/sulfaméthoxazole ») peut induire des augmentations du potassium sérique. Une surveillance du potassium doit être réalisée si cela s'avère approprié (voir rubrique 4.4).

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie induites par les diurétiques prédispose aux effets cardiotoxiques potentiels des glycosides digitaliques et des antiarythmiques. Une surveillance périodique du potassium sérique est recommandée lorsque Co-Candesartan Sandoz est administré avec ces médicaments, ainsi qu'avec les médicaments suivants susceptibles d'induire des torsades de pointes :

- Antiarythmiques de classe Ia (p. ex. quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
- Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide).
- Certains antipsychotiques (p. ex. thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol).
- Autres (p. ex. bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, kétansérine, mizolastine, pentamidine, sparflaxacine, terfénadine, vincamine IV).

Des élévations réversibles des taux sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou d'hydrochlorothiazide. Un effet similaire a également été rapporté avec les ARAII. L'utilisation de candésartan et d'hydrochlorothiazide avec du lithium n'est pas recommandée. Si l'association s'avère nécessaire, un monitoring attentif des taux sériques de lithium est recommandé.

Lors de l'administration simultanée d'ARAI et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (p. ex. inhibiteurs COX-2 sélectifs, acide acétylsalicylique (>3 g/jour) et AINS non sélectifs), l'effet antihypertenseur pourrait être atténué.

Comme c'est le cas avec les IEC, l'utilisation concomitante d'ARAI et d'AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale - y compris la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë - et une élévation de la kaliémie, en particulier chez les patients ayant une mauvaise fonction rénale préalable. Cette association doit donc être administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés, et il faut envisager de surveiller leur fonction rénale tant au moment d'instaurer une thérapie concomitante que par la suite.

L'effet diurétique, natriurétique et antihypertenseur de l'hydrochlorothiazide est affaibli par les AINS.

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite par le colestipol ou la cholestyramine.

L'effet des myorelaxants squelettiques non dépolarisants (p. ex. la tubocurarine) peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques de calcium en raison d'une diminution de leur excrétion. Si des suppléments de calcium ou de vitamine D doivent être prescrits, il faut surveiller les taux sériques de calcium et ajuster la dose en conséquence.

L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être renforcé par les thiazides.

Les agents anticholinergiques (p. ex. l'atropine, le biperidène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en diminuant la motilité gastro-intestinale et la vitesse de vidange de l'estomac.

Les thiazides peuvent augmenter le risque des réactions indésirables induits par l'amantadine.

Les thiazides peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques (p. ex. cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

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

Un traitement par un diurétique thiazidique peut altérer la tolérance au glucose. Un ajustement de la dose des antidiabétiques, y compris de l'insuline, peut s'avérer nécessaire. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induit par une éventuelle défaillance de la fonction rénale associée à l'hydrochlorothiazide.

L'hydrochlorothiazide peut réduire la réponse artérielle aux amines pressives (p. ex. l'adrénaline), mais pas suffisamment pour exclure un effet presseur.

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

Un traitement concomitant par ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutteux.

Un traitement concomitant par baclofène, amifostine, antidépresseurs tricycliques ou neuroleptiques peut renforcer l'effet antihypertenseur et induire 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'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels qu'une hypotension, une hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (incluant une 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

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

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

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition à des IEC pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes ; cependant, on ne peut exclure une faible augmentation du risque. Alors qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque que comportent les ARAI, des risques semblables peuvent exister pour cette classe de médicaments. A moins qu'un traitement par ARAI ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse doivent recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi durant la grossesse. Lorsque la grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAI doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être instauré.

On sait que l'exposition à un traitement par AIIIRA pendant la deuxième et troisième trimestre provoque une toxicité fœtale humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAI à partir du deuxième trimestre de la grossesse, des contrôles échographiques de la fonction rénale et du crâne sont recommandés.

Les nouveau-nés dont la mère a pris des ARAI seront étroitement surveillés à la recherche d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

##### *Hydrochlorothiazide :*

On a une expérience limitée avec l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestre peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et induire des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, trouble du bilan électrolytique et thrombocytopénie.

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

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares situations où on ne pourrait utiliser aucun autre traitement.

### Allaitement

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

En raison de l'absence d'information sur l'utilisation de Co-Candesartan Sandoz au cours de l'allaitement, il est préférable de l'éviter et de privilégier d'autres traitements offrant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, particulièrement lorsqu'on allaite un nouveau-né ou un prématuré.

#### *Hydrochlorothiazide :*

L'hydrochlorothiazide est excrétée en petites quantités dans le lait maternel. Les thiazides à doses élevées induisant une diurèse intense peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de Co-Candesartan Sandoz n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges ou une fatigue occasionnelle peuvent se produire durant un traitement par Co-Candesartan Sandoz.

## **4.8 Effets indésirables**

Dans les études cliniques contrôlées menées avec la combinaison candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, les effets indésirables ont été légers et transitoires. Les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été similaires avec le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide (2,3-3,3 %) et le placebo (2,7-4,3 %).

Dans les études cliniques réalisées avec la combinaison candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, les effets indésirables ont été 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 globalisée des données des études cliniques chez des patients hypertendus, les effets indésirables observés avec le candésartan cilexétel ont été définis sur la base d'une incidence des effets indésirables avec le candésartan cilexétel au moins 1 % plus élevée que celle observée avec le placebo :

Les fréquences utilisées dans les tableaux de cette rubrique 4.8 sont les suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$  à  $< 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classe de systèmes d'organes                           | Fréquence              | Effet indésirable                         |
|--------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|
| Infections et infestations                             | Fréquent               | Infection respiratoire                    |
| Affections hématologiques et du système lymphatique    | Très rare              | Leucopénie, neutropénie et agranulocytose |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition             | Très rare              | Hyperkaliémie, hyponatrémie               |
| Affections du système nerveux                          | Fréquent               | Etourdissements/vertiges, céphalées       |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Très rare              | Toux                                      |
| Affections gastro-intestinales                         | Très rare              | Nausées, 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 | Angioœdème, rash, urticaire, prurit                                                                   |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très rare | Dorsalgie, arthralgie, myalgie                                                                        |
| Affections du rein et des voies urinaires       | Très rare | Altération rénale, y compris une insuffisance rénale chez les patients sensibles (voir rubrique 4.4). |

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie, habituellement à des doses de 25 mg ou plus.

| Classe de systèmes d'organes                                              | Fréquence              | Effet indésirable                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique                       | Rare                   | Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplasique, dépression médullaire, anémie hémolytique |
| Affections du système immunitaire                                         | Rare                   | Réactions anaphylactiques                                                                                             |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition                                | Fréquent               | Hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (notamment hyponatrémie et hypokaliémie)                    |
| Affections psychiatriques                                                 | Rare                   | Troubles du sommeil, dépression, agitation                                                                            |
| Affections du système nerveux                                             | Fréquent               | Sensation d'ébriété, vertiges                                                                                         |
|                                                                           | Rare                   | Paresthésie                                                                                                           |
| Affections oculaires                                                      | Rare                   | Vision trouble transitoire                                                                                            |
|                                                                           | Fréquence indéterminée | Épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé                                                     |
| Affections cardiaques                                                     | Rare                   | Arythmies cardiaques                                                                                                  |
| 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                   | Ictère (ictère cholestatique intrahépatique)                                                                          |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané                             | Peu fréquent           | Rash, urticaire, réactions de photosensibilité                                                                        |
|                                                                           | Rare                   | Nécrolyse épidermique toxique                                                                                         |
|                                                                           | Fréquence indéterminée | Lupus érythémateux systémique, lupus érythémateux cutané                                                              |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques                           | Rare                   | Spasme musculaire                                                                                                     |
| 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 du rein et des voies urinaires                                 | Fréquent               | Glycosurie                                                                                                            |
|                                                                           | Rare                   | Dysfonction rénale et néphrite interstitielle                                                                         |
| Troubles généraux et anomalies                                            | Fréquent               | Faiblesse                                                                                                             |

|                          |          |                                                            |
|--------------------------|----------|------------------------------------------------------------|
| au site d'administration | Rare     | Fièvre                                                     |
| Investigations           | Fréquent | Augmentations des taux de cholestérol et des triglycérides |
|                          | Rare     | Augmentations du BUN 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes*

Sur la base de considérations pharmacologiques, la principale manifestation d'un surdosage en candésartan cilexétel sera probablement une hypotension symptomatique et des étourdissements. Dans des rapports de cas individuels de surdosage (allant jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétel), les patients se sont rétablis sans complication.

La principale manifestation d'un surdosage en hydrochlorothiazide est une perte aiguë de liquide et d'électrolytes. Des symptômes tels qu'étourdissements, hypotension, soif, tachycardie, arythmies ventriculaires, sédation/altération de la conscience et crampes musculaires peuvent également être observés.

### *Prise en charge*

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement d'un surdosage en Co-Candesartan Sandoz. Cependant, les mesures suivantes sont suggérées en cas de surdosage.

Si cela s'indique, il faut envisager d'induire des vomissements ou de pratiquer un lavage gastrique. Si une hypotension symptomatique se produit, il faut instituer un traitement symptomatique et surveiller les signes vitaux. Le patient doit être placé en décubitus, les jambes surélevées. Si cela ne suffit pas, il faut augmenter le volume plasmatique en perfusant une solution de chlorure de sodium isotonique. Le bilan sérique en électrolytes et en acide doit être vérifié et corrigé en cas de besoin. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précitées s'avèrent insuffisantes.

Le candésartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse. On ignore dans quelle mesure l'hydrochlorothiazide est éliminé par l'hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : 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 ; elle joue un rôle dans la pathophysiologie de l'hypertension et d'autres troubles cardiovasculaires. Elle intervient également dans la pathogenèse de l'hypertrophie d'organes 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'homéostasie hydrosodée et la stimulation de la croissance cellulaire sont médiés par les récepteurs de type 1 ( $AT_1$ ).

#### Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexétel est une prodrogue qui est rapidement transformée en médicament actif, le candésartan, par hydrolyse de la fonction ester pendant l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal. Le candésartan est un ARAII, sélectif vis-à-vis des récepteurs  $AT_1$ , avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a pas d'activité agoniste.

Le candésartan n'influence pas l'ECA ni d'autres systèmes enzymatiques habituellement associés à l'utilisation d'IEC. Comme il n'y a pas d'effet sur la dégradation des kinines ou sur le métabolisme d'autres substances telles que la substance P, les ARAII sont peu susceptibles d'être associés à de la toux. Dans des études cliniques contrôlées comparant le candésartan cilexétel à des IEC, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients traités par candésartan cilexétel. Le candésartan ne se lie pas à d'autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques connus pour jouer un rôle important dans la régulation cardiovasculaire, et il ne les bloque pas. L'antagonisme des récepteurs  $AT_1$  se traduit par des augmentations liées à la dose des taux plasmatiques de rénine, des taux d'angiotensine I et d'angiotensine II, et par une diminution de la concentration plasmatique de l'aldostérone.

#### Efficacité et sécurité cliniques

On a évalué les effets de 8 à 16 mg (dose moyenne : 12 mg) de candésartan cilexétel une fois par jour sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires dans une étude clinique randomisée portant sur 4937 patients âgés (de 70 à 89 ans, 21 % étant âgés de 80 ans ou plus) atteints d'hypertension légère à modérée, qui ont été suivis pendant une moyenne de 3,7 ans (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Les patients ont reçu du candésartan ou un placebo, complété si nécessaire par un autre traitement antihypertenseur. La pression artérielle a été réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en ce qui concerne le critère d'évaluation principal, les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, AVC non fatals et infarctus du myocarde non fatals). Il s'est produit 26,7 événements par 1000 années-patients dans le groupe candésartan contre 30,0 événements par 1000 années-patients dans le groupe témoin (risque relatif : 0,89; IC à 95 % : de 0,75 à 1,06 ;  $p=0,19$ ).

L'hydrochlorothiazide inhibe la réabsorption active du sodium, principalement au niveau des tubules distaux des reins et stimule l'excrétion du sodium, du chlorure et de l'eau. L'élimination rénale du potassium et du magnésium augmente de façon dose-dépendante, alors que le calcium est davantage réabsorbé. L'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique et le liquide extracellulaire, diminuant ainsi le débit cardiaque et la pression artérielle. Lors d'un traitement prolongé, la réduction de la résistance périphérique contribue à la réduction de la pression artérielle.

Des vastes études cliniques ont montré qu'un traitement prolongé par hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

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

Chez les patients hypertendus, la combinaison candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide entraîne une diminution dose-dépendante prolongée de la pression artérielle, sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'indice d'une hypotension grave ou exagérée consécutive à l'administration de la première dose ou d'un effet rebond à l'arrêt du traitement. Après administration d'une dose unique de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, l'effet antihypertenseur débute généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la majeure partie de la réduction de la pression artérielle est obtenue dans les quatre semaines et elle se maintient pendant un traitement prolongé. L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide administrée en prise unique journalière induit une réduction efficace et douce de la pression artérielle pendant 24 heures, avec peu de différence entre l'effet maximal et l'effet de vallée pendant l'intervalle entre les doses. Dans une étude randomisée en double aveugle, la combinaison candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide 16 mg/12,5 mg une fois par jour a entraîné une réduction significativement plus importante de la pression artérielle et contrôlé significativement plus de patients que l'association losartan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg une fois par jour. Dans les études randomisées en double aveugle, l'incidence des effets indésirables, en particulier de la toux, a été plus faible pendant le traitement par candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide que pendant le traitement avec des combinaisons d'IEC et d'hydrochlorothiazide.

Dans deux études cliniques (randomisées, en double aveugle, contre placebo, à groupes parallèles) menées chez respectivement 275 et 1524 patients randomisés, les combinaisons candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg ont induit des réductions de la pression artérielle respectives de 22/15 mmHg et 21/14 mmHg, et elles ont été significativement plus efficaces que les composants individuels respectifs.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, réalisée chez 1975 patients randomisés insuffisamment contrôlés avec 32 mg de candésartan cilexétel une fois par jour, l'ajout de 12,5 mg ou de 25 mg d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions supplémentaires de la pression artérielle. La combinaison candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide 32 mg/25 mg a été significativement plus efficace que la combinaison 32 mg/12,5 mg, et les réductions globales moyennes de la pression artérielle ont été respectivement de 16/10 mmHg et de 13/9 mmHg.

L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide présente une efficacité similaire chez les patients, indépendamment de l'âge et du sexe.

Il n'existe pas actuellement de données concernant l'utilisation de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide chez les patients présentant une maladie rénale/néphropathie, une réduction de la fonction ventriculaire gauche/insuffisance cardiaque congestive et en post-infarctus du myocarde. Deux importantes études randomisées contrôlées, ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephrology in Diabetes*), ont permis d'examiner le recours à l'association d'un inhibiteur de l'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II).

L'étude ONTARGET a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ou bien de diabète de type 2, accompagné de signes d'atteintes des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a, quant à elle, été menée auprès de patients souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet positif significatif sur les troubles rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport à lorsque les patients suivaient une monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats étaient également pertinents pour les autres inhibiteurs de l'ECA et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) est une étude qui a été réalisée pour tester les avantages découlant de l'ajout de l'aliskirène à un traitement standard à base d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, ou d'une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a pris fin de manière anticipée, étant donné que les patients étaient plus à même de présenter des effets indésirables. Des cas de décès d'origine cardiovasculaire et des crises cardiaques sont survenus plus fréquemment au sein du groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo. De même, des événements indésirables, dont des événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonctionnement rénal) ont été observés plus fréquemment dans le groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo.

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).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'un ou l'autre de ces médicaments.

### Absorption et distribution

#### *Candésartan cilexétel*

Après administration orale, le candésartan cilexétel est transformé en la substance active, le candésartan. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40 % après l'administration d'une solution orale de candésartan cilexétel. La biodisponibilité relative de la formulation sous forme de comprimé de candésartan cilexétel comparée 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 h après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses dans la fourchette thérapeutique. On n'a observé aucune différence liée au sexe en ce qui concerne la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous la courbe des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps (AUC) n'est pas significativement influencée par la nourriture. 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 absorbée au niveau 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 diminuer chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et un œdème marqué.

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

#### Biotransformation et élimination

##### *Candésartan cilexétel*

Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée par l'urine et la bile, et seulement dans une faible mesure par métabolisation hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles ne mettent en évidence aucun effet sur le CYP2C9 et le CYP3A4. Sur la base des données *in vitro*, aucune interaction n'est escomptée *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou 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 après administration répétée. La demi-vie du candésartan reste inchangée (environ 9 h) après administration de candésartan cilexétel combiné à de l'hydrochlorothiazide. Il ne se produit pas d'accumulation supplémentaire de candésartan après administration répétée de la combinaison 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 administration d'une dose orale de candésartan cilexétel marqué au  $^{14}\text{C}$ , environ 26 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif, alors qu'à peu près 56 % de la dose sont retrouvés dans les fèces sous forme de candésartan et 10 % sous forme de métabolite inactif.

##### *Hydrochlorothiazide*

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisée et est excrété presque entièrement comme substance active inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La  $t_{1/2}$  terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Environ 70 % d'une dose orale sont éliminés dans l'urine dans les 48 heures. La demi-vie de l'hydrochlorothiazide reste inchangée (environ 8 h) après administration d'hydrochlorothiazide combiné à du candésartan cilexétel. Il ne se produit pas d'accumulation supplémentaire de l'hydrochlorothiazide après administration répétée de la combinaison par rapport à la monothérapie.

#### Populations particulières

##### *Candésartan cilexétel*

Chez les sujets âgés (plus de 65 ans), la  $C_{\max}$  et l'AUC du candésartan sont respectivement augmentées d'environ 50 % et 80 % par comparaison aux sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence des événements indésirables sont similaires après l'administration d'une dose donnée de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide chez les patients jeunes et les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, la  $C_{\max}$  et l'AUC du candésartan ont respectivement augmenté d'environ 50 % et 70 % lors d'administrations répétées, mais la  $t_{1/2}$  terminale n'a pas été modifiée par rapport aux patients à fonction rénale normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les modifications correspondantes ont été respectivement d'environ 50 % et 110 %. La  $t_{1/2}$  terminale du candésartan a été approximativement doublée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Chez les patients sous hémodialyse, la pharmacocinétique a été similaire à celle des patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

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

### *Hydrochlorothiazide*

La t<sub>1/2</sub> terminale de l'hydrochlorothiazide est allongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Il n'y a pas eu de nouvelles observations qualitatives de toxicologie avec la combinaison par rapport à celles obtenues pour chaque composant. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan lui-même a eu des effets sur les reins et sur les paramètres des globules rouges pour de fortes doses administrées à des souris, des rats, des chiens et des singes. Le candésartan a induit une réduction des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Des effets sur les reins (tels que régénération, dilatation et basophilie dans les tubules ; augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine) ont été induits par le candésartan ; ces effets pourraient être secondaires à l'effet hypotenseur entraînant des altérations de la perfusion rénale. L'ajout d'hydrochlorothiazide potentialise la néphrotoxicité du candésartan. De plus, le candésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. Ces modifications ont été considérées comme dues à l'action pharmacologique du candésartan et comme ayant peu de pertinence clinique.

Une fœtotoxicité a été observée en fin de grossesse avec le candésartan. L'ajout d'hydrochlorothiazide n'a pas significativement influencé le résultat des études de développement fœtal chez les rats, les souris ou les lapins (voir rubrique 4.6).

Le candésartan et l'hydrochlorothiazide montrent tous deux une activité génotoxique à concentrations/doses très élevées. Les données émanant des tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan est peu susceptible d'exercer une activité mutagène ou clastogène dans les conditions de l'utilisation clinique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Oxyde de fer jaune (E 172)  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Oxyde de fer noir (E 172)  
Amidon (de maïs)  
Povidone K30  
Carraghénane (E 407)  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Durée de conservation après la première ouverture du flacon:

3 mois

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture, voir la section 6.3.

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

Plaquette en Alu/Alu avec dessiccant : 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 ou, 300 comprimés.

Flacon en HDPE muni d'un bouchon en PP et d'un dessiccant : 56 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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**

Sandoz nv/sa  
Hermeslaan 1H  
1831 Machelen

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

Plaquette : BE434183  
Flacon : BE434192

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

Date de première autorisation : 15 février 2013  
Date de dernier renouvellement : 22 juin 2016

### **10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 08/2025  
Date d'approbation du texte : 02/2026