

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Candesartan Sandoz 8 mg/12,5 mg comprimés
Co-Candesartan Sandoz 16 mg/12,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 8 mg de candésartan cilexétel et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 79,9 mg de lactose (comme lactose monohydraté).

Chaque comprimé contient 16 mg de candésartan cilexétel et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 72,1 mg de lactose (comme lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

8 mg/12,5 mg comprimés :

Comprimé blanc, ovale, biconvexe, comportant une barre de cassure sur les deux faces.

16 mg/12,5 mg comprimés :

Comprimé couleur abricot tacheté, ovale, biconvexe, comportant 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 deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Co-Candesartan Sandoz est indiqué pour :

- Le traitement de l'hypertension primaire chez les patients adultes dont la tension artérielle n'est pas maîtrisée de manière optimale par candésartan cilexétel ou 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 de chaque composant (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. Un ajustement posologique du candésartan cilexétel est recommandé en cas de passage de l'hydrochlorothiazide en monothérapie à Co-

Candesartan Sandoz. Co-Candesartan Sandoz peut être administré aux patients dont la tension artérielle n'est pas maîtrisée de manière optimale par candésartan cilexétel ou 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

Il est recommandé d'adapter la dose de candésartan cilexétel chez les patients à risque d'hypotension, tels ceux qui sont susceptibles de présenter une déplétion volumique (et auxquels on peut envisager d'administrer une dose d'attaque de 4 mg de candésartan cilexétel).

Insuffisance rénale

Un titrage de dose est recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30-80ml/min/1,73 m² de SC). Co-Candesartan Sandoz est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min/1,73 m² SC) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Un ajustement posologique du candésartan cilexétel est recommandé chez les patients qui présentent 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 n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de 0 à 18 ans. 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'interactions cliniquement significatives entre l'hydrochlorothiazide et la nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux substances actives dérivées des sulfamides. L'hydrochlorothiazide est une substance active dérivée 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 par 1,73 m² de surface corporelle).
- 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 m² de surface corporelle) (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

Chez les patients atteints d'une déplétion intravasculaire volumique et/ou sodique, une hypotension symptomatique peut survenir, comme cela a été décrit avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Il est donc recommandé de ne pas utiliser Co-Candesartan Sandoz tant que la situation n'est pas corrigée.

Anesthésie et chirurgie

Une hypotension peut se produire pendant une anesthésie ou une intervention chirurgicale chez les patients traités par ARAII en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine.

Très rarement, cette hypotension peut être tellement profonde qu'elle justifie l'utilisation de liquides intraveineux et/ou de vasopresseurs.

Insuffisance hépatique

Les thiazides doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique fonctionnelle ou d'une maladie hépatique évolutive, car des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent précipiter la survenue d'un coma hépatique. On ne dispose pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Co-Candesartan Sandoz chez les patients qui souffrent d'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 atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux substances actives antihypertensives qui agissent en inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'utilisation de Co-Candesartan Sandoz ne leur est donc pas recommandée.

Déséquilibre électrolytique

Comme chez tout patient soumis à un traitement diurétique, une détermination périodique de la concentration sérique des électrolytes doit être effectuée à des intervalles appropriés.

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre liquidien ou électrolytique (hypercalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie et alcalose hypochlorémique).

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et entraîner une élévation intermittente et légère des concentrations sériques de calcium.

Une importante hypercalcémie peut constituer un signe d'hyperparathyroïdie occulte. Les thiazides doivent être arrêtés avant tout examen de la fonction parathyroïdienne.

L'hydrochlorothiazide augmente l'excrétion urinaire de potassium parallèlement à sa dose et peut ainsi provoquer une hypokaliémie. Cet effet semble moins net quand l'hydrochlorothiazide est associé au candésartan cilexétel. Le risque d'hypokaliémie peut s'accroître en cas de cirrhose hépatique, de diurèse abondante, de prise orale inadéquate d'électrolytes ou encore de thérapie concomitante par des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

Le traitement par candésartan cilexétel peut entraîner une hyperkaliémie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque et/ou rénale. L'utilisation concomitante de Co-Candesartan Sandoz et IEC, aliskirène, de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts du sel ou d'autres médicaments susceptibles d'élever les concentrations sériques de potassium (p. ex. l'héparine sodique, le co-trimoxazole également connu sous le nom de « triméthoprime/sulfaméthoxazole ») peut entraîner une augmentation de ces concentrations. Une surveillance du potassium doit être réalisée si cela s'avère approprié.

Les thiazides se sont révélés capables d'accroître l'excrétion urinaire du magnésium, avec une hypomagnésémie pour éventuel résultat.

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie des antidiabétiques, y compris 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 les concentrations sériques d'acide urique et peuvent dès lors précipiter l'apparition d'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). Si une réaction de photosensibilité apparaît, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une reprise du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones du corps 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 sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique, qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à 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 (par exemple 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 les autres médicaments antihypertenseurs, une chute excessive de la pression artérielle chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cerebro-vasculaire athéroscléreuse peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se produire chez des patients comptant ou non un antécédent d'allergie ou d'asthme bronchique, mais elles sont plus fréquentes en présence de tels antécédents.

Une poussée ou l'activation d'un lupus érythémateux disséminé a été signalée lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

L'effet antihypertenseur de Co-Candesartan Sandoz peut être renforcé par les 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. 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.

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

Grossesse

Les ARAII ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. À 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 dans 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 entraîner des résultats positifs lors de contrôles antidopage du fait de la présence d'hydrochlorothiazide.

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

Les produits étudiés dans les études pharmacocinétiques cliniques sont, notamment, la warfarine, la digoxine, les contraceptifs oraux (à savoir éthinylœstradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide et la nifédipine. Ces études n'ont mis en évidence aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

L'effet de déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide peut être renforcé par d'autres médicaments associés à une perte de potassium et une hypokaliémie (p. ex. les autres diurétiques hypokaliémants, 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 suppléments de potassium, de substituts du sel ou d'autres médicaments susceptibles d'élever les concentrations sériques de potassium (p. ex. l'héparine sodique, le co-trimoxazole également connu sous le nom de « triméthoprime/sulfaméthoxazole ») peut entraîner une augmentation des taux de potassium. 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 prédisposent au risque de cardiotoxicité lié à l'administration des glycosides digitaliques et des antiarythmiques. Une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée quand Co-Candesartan Sandoz est administré en association avec ce type de médicaments, ainsi qu'avec les médicaments suivants susceptibles d'induire des torsades de pointes :

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

Une élévation réversible 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 été signalé 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'ARAII et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (par 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 précaution, 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. Les AINS atténuent l'effet diurétique, natriurétique et antihypertenseur de l'hydrochlorothiazide.

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite par le colestipol et la colestyramine.

L'effet des myorelaxants non dépolarisants (comme la tubocurarine) peut être renforcé par l'hydrochlorothiazide.

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques de calcium en raison d'une diminution de leur excrétion. Si la prescription de suppléments de calcium ou de vitamine D s'impose, les concentrations sériques de calcium seront surveillées et la dose sera ajustée en conséquence.

Les thiazides peuvent renforcer l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide.

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

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

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

Une hypotension orthostatique peut s'aggraver lors de la prise simultanée d'alcool, de barbituriques ou d'anesthésiques.

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie des antidiabétiques, y compris l'insuline, peut s'imposer. La metformine doit être utilisée avec précaution 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 réaction artérielle aux amines pressives (p. ex. l'adrénaline), mais pas suffisamment pour exclure leur effet presseur.

Il peut, par ailleurs, accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'utilisation de doses élevées de produits de contraste iodés.

Un traitement concomitant par cyclosporine 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 entraîner 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 est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'ARAI est contre-indiquée pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles relatives au risque de malformation après exposition aux IEC pendant le 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Alors qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque que comportent les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), des risques semblables peuvent exister pour cette classe de médicaments. À moins qu'un traitement par ARAI ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi dans la grossesse. Quand une grossesse est diagnostiquée, tout traitement par ARAI doit être immédiatement arrêté pour être ensuite remplacé, si nécessaire.

On sait que l'exposition à un traitement par AIIA pendant les deuxième et troisième trimestres 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).

Si une exposition à un ARAI s'est produite à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de demander un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne. Il faut attentivement rechercher une éventuelle hypotension chez les nouveau-nés dont la mère a pris un ARAI (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide:

On ne dispose que de peu d'expérience sur l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre. Les études effectuées sur l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Si l'on se fonde sur le mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres est susceptible de compromettre la perfusion fœtoplacentaire et de provoquer des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, troubles de l'équilibre électrolytique et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé contre l'œdème, l'hypertension et la néphropathie liés à la grossesse du fait d'un risque de réduction du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire non compensé par un effet bénéfique sur l'évolution de ces affections.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé contre l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, excepté dans les rares situations où aucun autre traitement ne peut être administré.

Allaitement

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

Du fait de l'absence de données concernant l'utilisation de Co-Candesartan Sandoz pendant l'allaitement, ce produit n'est pas recommandé et il faut lui préférer d'autres traitements dotés d'un meilleur profil de sécurité pendant cette période, en particulier s'il s'agit de nourrir un nouveau-né ou un prématuré.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété en faibles quantités dans le lait humain. Les doses élevées de thiazides responsables d'une intense diurèse peuvent inhiber la production de lait. L'administration de Co-Candesartan Sandoz pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

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 de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut être cependant conscient qu'un étourdissement ou une lassitude peuvent occasionnellement survenir pendant le traitement de Co-Candesartan Sandoz.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables constatés lors des études cliniques contrôlées menées sur l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide étaient 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 %).

Les effets indésirables observés lors des essais cliniques portant sur l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide se limitaient aux effets signalés antérieurement sous candésartan cilexétel et/ou 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 d'une étude clinique chez les 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 la rubrique 4.8 sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de système 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	Étourdissements/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	Élévation des enzymes hépatiques, altération de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Angioedème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Dorsalgie, arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale chez les patients sensibles (voir rubrique 4.4)

Le tableau ci-dessous indique les effets indésirables rapportés en cas de monothérapie par

hydrochlorothiazide, généralement 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, 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 d'ébriété, vertige
	Rare	Paresthésie
Affections oculaires	Rare	Vue temporairement brouillée
	Fréquence indéterminée	Épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension posturale
	Rare	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite 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 intrahépatique cholestatique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption cutanée, 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 au site d'administration	Fréquent	Faiblesse
	Rare	Fièvre
Investigations	Fréquent	Hausse du cholestérol et des triglycérides
	Rare	Élévation de l'urée sanguine 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, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Si l'on se fonde sur des considérations pharmacologiques, la principale manifestation d'un surdosage en candésartan cilexétel devrait consister en une hypotension symptomatique et des étourdissements. Dans des rapports isolés de surdosage (allant jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétel), les patients ont récupéré sans problème.

Un surdosage en hydrochlorothiazide se traduit avant tout par une perte rapide de liquide et d'électrolytes. Des symptômes de type étourdissement, hypotension, soif, tachycardie, arythmies ventriculaires, sédation/altération de la conscience et crampes musculaires peuvent également s'observer.

Prise en charge

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement du surdosage par Co-Candesartan Sandoz. Les mesures suivantes sont toutefois proposées.

Quand elle est indiquée, l'induction de vomissements ou la réalisation d'un lavage gastrique doit être envisagée. La survenue d'une hypotension symptomatique impose l'instauration d'un traitement symptomatique et une surveillance des paramètres vitaux. Le patient doit être installé sur le dos, jambe surélevées. Si cela n'est pas suffisant, il convient d'augmenter le volume plasmatique par la perfusion d'une solution de chlorure de sodium isotonique. Il faut, si nécessaire, contrôler et corriger l'équilibre électrolytique et acido-basique du sérum. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures mentionnées ci-dessus s'avèrent insuffisantes.

Il est impossible d'extraire le candésartan par hémodialyse. On ignore dans quelle mesure il est possible d'éliminer l'hydrochlorothiazide par ce même moyen.

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 et elle intervient dans la physiopathologie de l'hypertension et d'autres affections cardiovasculaires. Elle joue également un rôle dans la pathogenèse de l'hypertrophie organique et des lésions des organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II, tels que la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone, la régulation de l'homéostasie saline et hydrique et la stimulation de la croissance cellulaire, sont régis par son récepteur de type 1 (AT1).

Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexétel est un promédicament rapidement converti en la substance active, le candésartan, par une hydrolyse de l'ester au cours de l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal. Le candésartan est un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, auxquels il se lie fortement avant de s'en dissocier lentement. Il ne présente aucune activité agoniste.

Le candésartan n'influe pas sur l'ECA ni sur les autres systèmes enzymatiques habituellement associés à l'utilisation d'IECA. Étant donné l'absence d'effet sur la dégradation des kinines et le métabolisme d'autres substances comme la substance P, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont peu

de chances d'être associés à l'apparition d'une toux. Dans les essais cliniques contrôlés comparant le candésartan cilexétel à des IECA, l'incidence de la toux était 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 leur importance dans la régulation cardiovasculaire et il n'en bloque aucun.

L'antagonisme des récepteurs AT1 entraîne une élévation, dépendant de la dose, des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II et une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets du candésartan cilexétel, 8 à 16 mg (dose moyenne 12 mg) une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont été évalués dans un essai clinique randomisé qui portait sur 4 937 sujets âgés (70 à 89 ans, dont 21 % âgés de 80 ans ou plus) atteints d'hypertension légère à modérée et suivis pendant 3,7 ans en moyenne (Study on Cognition and Prognose in the Elderly). Les patients recevaient du candésartan ou un placebo, ainsi qu'un autre traitement antihypertenseur si nécessaire. La tension artérielle est passée de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. On n'a constaté aucune différence statistiquement significative sur le plan du principal critère d'évaluation, à savoir les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, accidents vasculaires cérébraux non fatals et infarctus du myocarde non fatals). Le nombre d'événements était de 26,7 par 1 000 années-patients dans le groupe candésartan contre 30,0 dans le groupe témoin (risque relatif 0,89, IC 95 % 0,75 à 1,06, p = 0,19).

L'hydrochlorothiazide inhibe la réabsorption active du sodium, principalement au niveau des tubules rénaux distaux, et favorise l'excrétion du sodium, des chlorures et de l'eau. L'excrétion rénale du potassium et du magnésium augmente en fonction de la dose, tandis que le calcium est réabsorbé plus fortement. L'hydrochlorothiazide réduit le volume du plasma et du liquide extracellulaire, ainsi que le débit cardiaque et la tension artérielle. Lors d'une thérapie à long terme, la diminution de la résistance périphérique contribue à la baisse de la tension artérielle.

De vastes études cliniques ont montré qu'un traitement à long terme par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

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

Chez les patients hypertendus, l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide provoque une baisse de la tension artérielle durable et dépendante de la dose, sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. On n'a constaté aucun indice d'hypotension grave ou excessive après l'administration de la première dose, ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Après l'administration d'une dose unique de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, l'effet antihypertenseur se manifeste généralement dans les 2 heures qui suivent. Lors d'un traitement continu, la majeure partie de la réduction de la tension artérielle est atteinte au cours des quatre premières semaines et se maintient en cas de traitement à long terme. L'administration quotidienne de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide entraîne une baisse efficace et régulière de la tension artérielle pendant 24 heures, sans grosse différence entre les effets maximaux et minimaux au cours de l'intervalle entre deux prises. Dans une étude randomisée en double aveugle, l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à raison de 16 mg/12,5 mg une fois par jour a entraîné une réduction de la tension artérielle significativement supérieure et contrôlée significativement plus de patients que l'association losartan/hydrochlorothiazide à 50 mg/12,5 mg une fois par jour.

Dans les études à double insu et randomisées, l'incidence des événements indésirables, dont en particulier la toux, était plus faible pendant un traitement par candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide qu'au cours d'une thérapie par des associations d'IECA et d'hydrochlorothiazide.

Lors de deux études cliniques (randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, en parallèle) incluant respectivement 275 et 1 524 patients randomisés, l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg entraînait une baisse de la tension

artérielle de 22/15 mmHg et 21/14 mmHg, respectivement, et s'avérait significativement plus efficace que chaque composant.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, en parallèle, incluant 1 975 patients randomisés dont l'hypertension n'était pas maîtrisée de manière optimale sous 32 mg de candésartan cilexétil une fois par jour, l'association de 12,5 mg ou de 25 mg d'hydrochlorothiazide permettait d'obtenir une nouvelle réduction de la tension artérielle. L'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide à 32 mg/25 mg s'avérait significativement plus efficace que l'association à 32 mg/12,5 mg ; la réduction globale moyenne de la tension artérielle était respectivement de 16/10 mmHg et 13/9 mmHg.

Le candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide est similairement efficace chez les patients, indépendamment de l'âge et du sexe.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée concernant l'utilisation de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide chez les patients qui présentent soit une insuffisance rénale ou une néphropathie soit une réduction de la fonction ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque congestive, ou qui ont subi un 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 (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption et distribution

Candesartan cilexétel

Après administration orale, le candésartan cilexétel est transformé en la substance active, le candésartan. La biodisponibilité absolue du candésartan avoisine les 40 % après la prise d'une solution orale correspondante de candésartan cilexétel. La biodisponibilité relative d'un comprimé de candésartan cilexétel est d'environ 34 % par comparaison à la même solution orale, avec une très faible variabilité. La concentration sérique moyenne maximale (C_{max}) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan s'élèvent de façon linéaire lorsqu'on augmente les doses dans l'éventail des doses thérapeutiques. Aucune différence liée au sexe n'a été observée sur le plan de la pharmacocinétique du candésartan. La nourriture n'affecte pas significativement l'aire sous la courbe (ASC) décrivant les variations de la concentration sérique du candésartan en fonction du temps.

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité absolue avoisinant les 70 %. La consommation concomitante de nourriture accroît l'absorption d'environ 15 %. La biodisponibilité peut diminuer chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque et un œdème important.

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

Biotransformation et élimination

Candesartan cilexétel

Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée dans l'urine et la bile, et seulement dans une faible mesure par le métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interaction disponibles n'indiquent aucun effet sur les CYP2C9 et CYP3A4. Si l'on se fonde sur les données *in vitro*, il ne faut pas s'attendre à observer une quelconque interaction *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 avoisine les 9 heures. On ne constate aucune accumulation après l'administration de multiples doses. La demi-vie du candésartan reste inchangée (environ 9 h) en cas d'administration simultanée de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide. On n'observe aucune accumulation additionnelle de candésartan après l'administration répétée de l'association par comparaison avec la monothérapie.

La clairance plasmatique totale du candésartan avoisine 0,37 ml/min/kg et la clairance rénale 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan s'opère à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après l'administration orale d'une dose de candésartan cilexétel marqué au ¹⁴C, environ 26 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous la forme de candésartan et 7 % sous celle d'un métabolite inactif, tandis qu'environ 56 % de la dose se retrouvent dans les fèces sous la forme

de candésartan et 10 % sous celle du métabolite inactif.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé et est excrété presque entièrement sous forme de substance active non modifiée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide avoisine les 8 heures. Environ 70 % d'une dose orale sont éliminés dans l'urine au bout de 48 heures. La demi-vie de l'hydrochlorothiazide reste inchangée (environ 8 h) après l'administration de l'association d'hydrochlorothiazide et de candésartan cilexétel. On n'observe aucune accumulation additionnelle d'hydrochlorothiazide après l'administration répétée de l'association par comparaison avec la monothérapie.

Populations spéciales

Candesartan cilexétel

Chez les sujets âgés (plus de 65 ans), la C_{max} et l'ASC du candésartan augmentent d'environ 50 % et 80 %, respectivement, par comparaison avec les sujets jeunes. En revanche, la réaction de la tension artérielle et l'incidence des événements indésirables sont similaires après l'administration d'une même dose de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à des patients jeunes ou âgés (voir rubrique 4.2).

Chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale légère à modérée, la C_{max} et l'ASC du candésartan augmentaient respectivement d'environ 50 % et 70 % en cas d'administration répétée, mais sans que la demi-vie terminale ne s'altère, par comparaison avec des sujets dont la fonction rénale était normale. Les variations correspondantes constatées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère avoisinaient les 50 % et 110 %, respectivement. La demi-vie terminale du candésartan était environ deux fois plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. La pharmacocinétique observée chez les patients hémodialysés était similaire à celle constatée chez les 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'ASC 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 demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur le plan qualitatif, aucun nouvel effet toxique n'a été attribué à l'association par comparaison avec chacun des composants. Dans les études précliniques de sécurité, le candésartan exerçait par lui-même des effets sur les reins et sur les paramètres érythrocytaires lors de l'administration de doses élevées à des souris, des rats, des chiens et des singes. L'action sur les paramètres érythrocytaires consistait en une réduction (nombre d'érythrocytes, hémoglobine et hématocrite). Les conséquences rénales constatées sous candésartan (de type régénération, dilatation et basophilie des tubules ; élévation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine) pourraient résulter d'altérations de la perfusion rénale dues à l'effet hypotenseur du produit. L'ajout d'hydrochlorothiazide renforce la néphrotoxicité du candésartan. Le candésartan induit en outre une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. On a considéré que ces modifications étaient dues à l'action pharmacologique du candésartan et qu'elles revêtaient peu d'importance sur le plan clinique.

Une fœtotoxicité a été observée en fin de grossesse sous candésartan. L'ajout d'hydrochlorothiazide n'affectait pas significativement le développement fœtal dans des études portant sur des rats, des souris ou des lapins (voir rubrique 4.6).

Le candésartan et l'hydrochlorothiazide exercent, tous deux, une activité génotoxique aux concentrations/doses très élevées. Les données des tests de génotoxicité effectués *in vitro* et *in vivo* indiquent que candésartan n'a probablement aucun effet mutagène ou clastogène dans les conditions d'utilisation clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon (de maïs)
Povidone K-30
Carraghénane (E407)
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Oxide de fer, rouge (E172) (seulement pour 16 mg/12,5 mg)
Oxide de fer, jaune (E172) (seulement pour 16 mg/12,5 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après la première ouverture de la bouteille :
3 mois

Conditions de conservation après la première ouverture de la bouteille :
A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

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 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 dessiccateur : 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés.

Plaquette perforée en Alu/Alu, unidose, avec dessiccateur : 50 x 1 comprimés.

Flacon en PEHD muni d'un opercule en PP et d'un dessiccateur : 7, 14, 21, 28, 56, 84, 98, 100 ou 250 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de 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 MARCHÉ

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Plaquette (8 mg/12,5 mg) : BE368961
Flacon (8 mg/12,5 mg) : BE368977
Plaquette (16 mg/12,5 mg) : BE368986
Flacon (16 mg/12,5 mg) : BE368995

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

Date de première autorisation : 06 mai 2010
Date de dernier renouvellement : 22 juin 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2025
Date d'approbation du texte : 02/2025