

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 177,60 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimé biconvexe en forme de gélule, rose pâle; une des faces porte une barre de cassure avec, en creux, la lettre "C" à gauche et le chiffre "16" à droite de la barre de cassure. L'autre face du comprimé porte également une barre de cassure.

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 Teva comprimés est indiqué pour:

- Le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients adultes dont la pression sanguine 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 dose recommandée de Co-Candesartan Teva est de 1 comprimé 1 fois par jour.

Il est recommandé de pratiquer une titration de la dose avec chaque composant individuel (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide). Si nécessaire du point de vue clinique, un passage direct de la monothérapie à Co-Candesartan Teva comprimés peut être envisagé. La titration de la dose de candésartan cilexétel est recommandée lors du passage à Co-Candesartan Teva comprimés après une monothérapie par l'hydrochlorothiazide. Co-Candesartan Teva comprimés peut être administré aux patients dont la pression sanguine n'est pas contrôlée de façon optimale par le candésartan cilexétel ou

l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou par Co-Candesartan Teva comprimés à des doses plus faibles.

En général, l'effet antihypertenseur maximal est atteint dans les 4 semaines après l'instauration du traitement (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Populations spéciales

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Déplétion du volume intravasculaire

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

Insuffisance rénale

Les diurétiques de l'anse sont préférables aux thiazides dans cette population. Une titration de la dose de candésartan cilexétel est recommandée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min/1,73 m² de surface corporelle (SC)) avant le traitement par Co-Candesartan Teva comprimés (la dose initiale recommandée de candésartan cilexétel est de 4 mg chez ces patients).

Co-Candesartan Teva comprimés 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

Une titration de la dose de candésartan cilexétel est recommandée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère à modérée avant le traitement par Co-Candesartan Teva comprimés (la dose initiale recommandée de candésartan cilexétel est de 4 mg chez ces patients).

Co-Candesartan Teva comprimés 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 Teva comprimés n'ont pas été établies chez les enfants de 0 à 18 ans. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Mode d'administration

Voie orale.

Co-Candesartan Teva comprimés 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, aux substances actives dérivées des sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. 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/1,73m² de SC)
- Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase

- Hypokaliémie et hypercalcémie réfractaires
- Goutte.
- L'association de Co-Candesartan Teva à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale/transplantation rénale

Les diurétiques de l'anse sont préférables aux thiazides dans cette population. Quand Co-Candesartan Teva comprimés est utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandée.

On ne dispose d'aucune expérience concernant l'administration de Co-Candesartan Teva comprimés chez les patients ayant récemment 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 de l'artère rénale ou une sténose de l'artère qui irrigue un rein unique.

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

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent une diminution brutale de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines suivant le début du traitement. En l'absence de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut mener à une perte de vision permanente. Le traitement principal consiste à interrompre au plus vite le traitement par hydrochlorothiazide. Des traitements médicaux ou chirurgicaux urgents peuvent s'avérer nécessaires si la pression intraoculaire reste incontrôlable. Les facteurs de risque de glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Déplétion du volume intravasculaire

Chez les patients qui présentent une déplétion du volume intravasculaire et/ou une déplétion sodique, une hypotension symptomatique peut survenir, comme cela a été décrit avec d'autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'utilisation de Co-Candesartan Teva comprimés est dès lors déconseillée tant que la situation n'a pas été corrigée.

Anesthésie/chirurgie

Une hypotension peut survenir pendant une anesthésie ou une intervention chirurgicale chez les patients traités par ARAII suite au blocage du système rénine-angiotensine.

Très rarement, cette hypotension peut être sévère au point de justifier 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 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 d'aucune expérience clinique concernant l'utilisation de Co-Candesartan Teva comprimés chez les patients atteints 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 antihypertenseurs qui agissent en inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'utilisation de Co-Candesartan Teva comprimés est dès lors déconseillée dans cette population.

Déséquilibre électrolytique

Un dosage périodique des électrolytes sériques doit être réalisé à intervalles appropriés. Les thiazides, dont 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 provoquer une élévation intermittente et légère des concentrations sériques de calcium. Une hypercalcémie marquée 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 de manière dose-dépendante, ce qui peut donner lieu à une hypokaliémie. Cet effet semble être moins marqué lorsque l'hydrochlorothiazide est associé au candésartan cilexétel. Le risque d'hypokaliémie peut être majoré en cas de cirrhose hépatique, de diurèse rapide, de prise orale inadéquate d'électrolytes ou de traitement concomitant au moyen de corticostéroïdes ou d'hormone corticotrope (ACTH).

Le traitement par candésartan cilexétel peut induire une hyperkaliémie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque et/ou rénale. L'utilisation concomitante de Co-Candesartan Teva comprimés 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 comme triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut entraîner une augmentation de ces concentrations. Au besoin, une surveillance des taux de potassium devra être instaurée.

Il a été démontré que les thiazides augmentaient l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut se solder par une hypomagnésémie.

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 être requis. Un diabète latent peut devenir manifeste pendant un traitement par thiazides. Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été associées au traitement par diurétiques thiazidiques. Aux doses contenues dans Co-Candesartan Teva comprimés, 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

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés pendant 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.

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

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

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

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 de l'artère rénale), le traitement au moyen de médicaments qui affectent ce système, entre autres les ARAII, a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë. Comme avec tous les antihypertenseurs, une baisse excessive de la tension artérielle chez les patients présentant une maladie cardiaque ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale athéroscléreuse peut donner lieu à un infarctus myocardique ou un AVC.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais elles sont plus fréquentes en présence de tels antécédents.

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

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

Grossesse

Les ARAII ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par ARAII ne soit jugée indispensable, les patientes qui envisagent une grossesse devraient passer à d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil de sécurité pendant la grossesse a été établi.

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).

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).

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 Teva 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.

Excipients

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

Ce médicament contient du lactose parmi ses excipients. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne peuvent pas prendre ce médicament.

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 éthinylestradiol/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 pourrait être renforcé par d'autres médicaments associés à une perte de potassium et une hypokaliémie (p. ex. autres diurétiques kaliurétiques, laxatifs, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G sodique, dérivés de l'acide salicylique, stéroïdes, ACTH).

L'utilisation concomitante de Co-Candesartan Teva comprimés 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 comme triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut entraîner une augmentation des taux de potassium. Au besoin, une surveillance des taux de potassium devra être instaurée (voir rubrique 4.4).

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie induites par les diurétiques prédisposent au risque de cardiotoxicité des glycosides digitaliques et des antiarythmiques. Une surveillance périodique des taux sériques de potassium est recommandée lorsque Co-Candesartan Teva comprimés est administré en association avec de tels médicaments et 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, sparflouxacine, terfénaïne, vincamine iv).

Des augmentations 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 (IECA) ou d'hydrochlorothiazide. Un effet similaire a été rapporté avec les ARAlI. L'utilisation de candésartan et d'hydrochlorothiazide avec du lithium est déconseillée. Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance attentive des taux sériques de lithium est recommandée.

Lors de l'administration simultanée d'ARAlI 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 IECA, l'utilisation concomitante d'ARAlI et d'AINS peut entraîner une majoration du risque de détérioration de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aiguë, et une élévation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients ayant déjà une mauvaise fonction rénale. Cette association doit donc être administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être adéquatement hydratés et une surveillance de leur fonction rénale doit être envisagée lors de l'instauration du traitement concomitant et périodiquement par la suite.

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

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

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques de calcium suite à une diminution de l'excrétion. Si la prescription de suppléments de calcium ou de vitamine D s'impose, les concentrations sériques de calcium doivent être surveillées et la dose ajustée en conséquence.

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

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

Les thiazides peuvent augmenter le risque d'effets indésirables induits par l'amantadine.

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

L'hypotension orthostatique peut être aggravée par 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 être requis. 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 réponse artérielle aux amines pressives (p. ex. l'adrénaline), mais pas suffisamment pour exclure leur effet presseur.

L'hydrochlorothiazide peut augmenter 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 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'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque tératogène consécutif à l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; une légère augmentation du risque ne peut toutefois pas être exclue. Bien qu'il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées concernant le risque de l'utilisation d'ARAI, un risque similaire peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que la poursuite du traitement par ARAI ne soit jugée essentielle, il convient de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAI doit être arrêté immédiatement et si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré.

L'exposition aux ARAI au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité chez l'être humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de pratiquer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os du crâne.

Les nouveau-nés dont la mère a été traitée par ARAI doivent être étroitement surveillés pour hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide:

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte-tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres

de la grossesse peut compromettre la perfusion foëto-placentaire et entraîner des effets foëtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie 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 les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

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

En raison de l'absence de données concernant l'utilisation Co-Candesartan Teva comprimés pendant l'allaitement, Co-Candesartan Teva comprimés est déconseillé; il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, en particulier s'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété en faibles quantités dans le lait humain. Administrés à des doses élevées provoquant une diurèse intense, les thiazides peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation de Co-Candesartan Teva comprimés pendant l'allaitement est déconseillée. Si Co-Candesartan Teva comprimés est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Co-Candesartan Teva comprimés sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite ou l'utilisation de machines, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue au cours du traitement avec Co-Candesartan Teva comprimés doit être prise en compte.

4.8 Effets indésirables

Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, les réactions indésirables étaient légères et transitoires. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables étaient similaires sous candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide (2,3-3,3%) et placebo (2,7-4,3%).

Les effets indésirables observés lors des essais cliniques portant sur l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide se limitaient aux effets rapportés antérieurement sous candésartan cilexétil et/ou hydrochlorothiazide.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés avec le candésartan cilexétil dans le cadre des essais cliniques et après commercialisation. Dans une analyse poolée des données des études cliniques menées chez des patients hypertendus, les effets indésirables observés sous candésartan cilexétil ont été définis sur base d'une incidence d'événements supérieure d'au moins 1% à celle observée sous placebo.

Les fréquences utilisées dans les tableaux de la rubrique 4.8 sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ 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 indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes	Fréquence	Effet indésirable
--------------------	-----------	-------------------

d'organes		
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 Fréquence indéterminée	Nausées Diarrhées
Affections hépatobiliaires	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections cutanées et des tissus sous-cutanés	Très rare	Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes).	Fréquence indéterminée	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, anémie aplasique, dépression 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	Etourdissements, vertiges
	Rare	Paresthésies
Affections oculaires	Rare	Vision trouble temporaire
	Fréquence indéterminée	Myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé, épanchement choroïdien
Affections cardiaques	Rare	Arythmies
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension orthostatique
	Rare	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite)

		cutanée)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Détresse respiratoire (notamment pneumopathie 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 des tissus sous-cutanés	Peu fréquent	Eruption, urticaire, réactions de photosensibilité
	Rare	Nécrolyse épidermique toxique, réactions cutanées de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux cutané
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux systémique Lupus érythémateux cutané
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare	Spasme musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Glycosurie
	Rare	Dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Faiblesse
	Rare	Fièvre
Investigations	Fréquent	Augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides
	Rare	Augmentations des taux d'azote uréique du sang et de créatinine

Description de certains effets indésirables

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 - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Sur base de considérations pharmacologiques, les principales manifestations d'un surdosage de candésartan cilexétel seront probablement une hypotension symptomatique et des vertiges. Dans des

rapports isolés de surdosage (allant jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétel), les patients ont récupéré sans problème.

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

Prise en charge

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement du surdosage de Co-Candesartan Teva comprimés. En cas de surdosage, les mesures suivantes sont cependant suggérées.

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, jambes surélevées. Si cela n'est pas suffisant, il convient d'augmenter le volume plasmatique par la perfusion d'une solution saline 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.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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 troubles cardiovasculaires. Elle joue également un rôle dans la pathogenèse de l'hypertrophie organique et des lésions des organes cibles. Les principaux effets physiologiques 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 médiées par son récepteur de type 1 (AT1).

Le candésartan cilexétel est un promédicament rapidement transformé en substance active, le candésartan, par hydrolyse de l'ester au cours de l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal. Le candésartan est un ARAll sélectif des récepteurs AT₁ auxquels il se lie fortement avant de s'en dissocier lentement. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candésartan n'a aucune influence 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 ou le métabolisme d'autres substances, la substance P par exemple, il est peu probable que les ARAll soient associés à l'apparition d'une toux. Dans les études cliniques contrôlées comparant le candésartan cilexétel à des IECA, l'incidence de la toux était moindre chez les patients traités par candésartan cilexétel. Le candésartan ne se lie pas à/ne bloque pas d'autres récepteurs hormonaux ou canaux ioniques connus pour leur importance dans la régulation cardiovasculaire. L'antagonisme des récepteurs AT₁ se solde par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II et une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Les effets de 8 à 16 mg de candésartan cilexétel (dose moyenne 12 mg) une fois par jour sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont été évalués dans un essai clinique randomisé portant 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, avec adjonction, si nécessaire, d'un autre traitement antihypertenseur. La tension artérielle est passée de 166/90 à 145/80 mm Hg dans le groupe candésartan et de 167/90 à 149/82 mm Hg dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée au plan du critère de jugement primaire, à savoir les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, AVC non fatal et infarctus myocardique non fatal). Il y a eu 26,7 événements par 1000 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 de manière dose-dépendante tandis que le calcium est davantage réabsorbé. L'hydrochlorothiazide réduit le volume du plasma et du liquide extracellulaire ainsi que le débit cardiaque et la tension artérielle. Lors d'un traitement 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 au moyen d'hydrochlorothiazide réduit le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

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

Chez les patients hypertendus, Co-Candesartan Teva comprimés entraîne une réduction dose-dépendante et durable de la tension artérielle sans augmentation réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a aucun indice d'hypotension grave ou excessive après l'administration de la première dose ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Après administration d'une dose unique de Co-Candesartan Teva comprimés, l'effet antihypertenseur apparaît généralement dans les 2 heures. 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. Co-Candesartan Teva comprimés administré une fois par jour donne 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 16 mg/12,5 mg administrée une fois par jour a donné une réduction significativement plus importante de la tension artérielle et contrôlé significativement plus de patients que l'association losartan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg administrée une fois par jour.

Dans les études randomisées en double aveugle, l'incidence d'événements indésirables, en particulier la toux, était moindre pendant un traitement par Co-Candesartan Teva comprimés que pendant un traitement au moyen d'associations IECA/ hydrochlorothiazide.

Dans deux études cliniques (randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, sur groupes parallèles) incluant respectivement 275 et 1.524 patients randomisés, les associations candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg ont entraîné une baisse de la tension artérielle de respectivement 22/15 mm Hg et 21/14 mm Hg et étaient significativement plus efficaces que les composants individuels respectifs.

Dans une étude clinique randomisée en double aveugle sur groupes parallèles incluant 1.975 patients randomisés dont l'hypertension n'était pas contrôlée de manière optimale par 32 mg de candésartan cilexétel une fois par jour, l'adjonction de 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide a permis d'obtenir une baisse supplémentaire de la tension artérielle. L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide 32 mg/25 mg était significativement plus efficace que l'association à 32 mg/12,5 mg et les réductions globales moyennes de la tension artérielle étaient respectivement de 16/10 mm Hg et 13/9 mm Hg.

L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide a une efficacité similaire quels que soient l'âge et le sexe des patients.

Il n'existe actuellement pas de données sur 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 ou en post-infarctus du myocarde.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

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 impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces deux médicaments.

Absorption et distribution

Candésartan cilexétel

Après administration orale, le candésartan cilexétel est transformé en candésartan, la substance active. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40% après administration orale d'une solution de candésartan cilexétel. La biodisponibilité relative de la forme comprimé par rapport à celle de la même solution orale est d'environ 34% avec une très faible variabilité. La concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses dans la fourchette posologique thérapeutique. Aucune différence liée au sexe n'a été observée dans la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous la courbe (AUC) des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps n'est pas significativement affectée par l'ingestion de nourriture.

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

Hydrochlorothiazide

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

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 via l'urine et la bile et dans une faible mesure seulement par métabolisation 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 devrait y avoir aucune 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 est d'environ 9 heures. Il n'y a aucune accumulation après administration de doses multiples. La demi-vie du candésartan reste inchangée (environ 9 h) en cas d'administration de candésartan cilexétel en association avec de l'hydrochlorothiazide. Il n'y a aucune accumulation supplémentaire de candésartan après administration répétée de l'association par rapport à la monothérapie.

La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg, avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan a lieu à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après 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 la forme de 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 inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Environ 70 % d'une dose orale sont éliminés dans l'urine en 48 heures. La demi-vie de l'hydrochlorothiazide reste inchangée (environ 8 h) après administration en association avec du candésartan cilexétel. Il n'y a aucune accumulation supplémentaire d'hydrochlorothiazide après administration répétée de l'association par rapport à la monothérapie.

Populations spéciales

Candésartan cilexétel

Chez les sujets âgés (plus de 65 ans), la C_{max} et l'AUC du candésartan augmentent d'environ 50 % et 80% respectivement par rapport aux sujets jeunes. Toutefois, la réponse de la tension artérielle et l'incidence d'événements indésirables sont similaires après administration d'une dose donnée de Co-Candesartan Teva comprimés à des sujets jeunes et des sujets âgés (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, la C_{max} et l'AUC du candésartan augmentaient respectivement d'environ 50 % et 70 % en cas d'administration répétée mais la t_{1/2} terminale n'était pas modifiée par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale. Les modifications correspondantes chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère étaient d'environ 50% et 110%, respectivement. La t_{1/2} terminale du candésartan était pratiquement doublée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. La pharmacocinétique observée chez les patients hémodialysés était similaire à celle observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

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

Hydrochlorothiazide

La t_{1/2} terminale de l'hydrochlorothiazide est allongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au plan qualitatif, aucun nouvel effet toxique n'a été mis en évidence avec l'association par comparaison avec chacun des composants. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan a eu des effets sur les reins et sur les paramètres érythrocytaires à des doses élevées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Le candésartan a entraîné une baisse des paramètres dépendants de la lignée érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Le candésartan a induit des effets sur les reins (régénération, dilatation et basophilie des tubules; augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) qui pourraient résulter des altérations de la perfusion rénale consécutives à son effet hypotenseur. L'adjonction d'hydrochlorothiazide potentialise la néphrotoxicité du candésartan. Le candésartan a en outre induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires.

Ces modifications ont été considérées comme des conséquences de l'action pharmacologique du candésartan et sans grande pertinence clinique.

Une fœtotoxicité a été observée en fin de grossesse sous candésartan.

Les résultats des études du développement fœtal menées chez le rat, la souris et le lapin n'ont pas été influencés de manière significative par l'adjonction d'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.6).

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

Il n'y avait aucun indice de carcinogénicité pour aucune des deux substances.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs pré-gélatinisé
Povidone K-30
Carmellose calcique
Poloxamer 188
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté (atomisé)
Stéarate de magnésium
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes aluminium/aluminium
Conditionnements: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 300 comprimés et 28x1, 50x1, 56x1, 98x1 dose unitaire sous plaquettes (conditionnement hospitalier).

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

BE430866

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

Date de première autorisation: 30/11/2012
Date de dernier renouvellement: 08/07/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP: 04/2022.
Date de dernière approbation du RCP: 04/2022.