

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Candesartan Plus HCT EG 16 mg/12,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé de Candesartan Plus HCT EG 16 mg/12,5 mg contient 16 mg de candésartan cilexétil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 109,30 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé contient jusqu'à 0,36 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Candesartan Plus HCT EG 16 mg/12,5 mg se présente sous forme de comprimés de couleur blanche, biconvexes avec une barre de cassure d'un côté et l'inscription CH16 du même côté.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Candesartan Plus HCT EG est indiqué dans:

- le traitement de l'hypertension artérielle primaire chez l'adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexétil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Candesartan Plus HCT EG est d'un comprimé une fois par jour.

Une titration de la dose de chaque composé (candésartan cilexétil et hydrochlorothiazide) est recommandée. En fonction de la situation clinique, un passage direct de la monothérapie à Candesartan Plus HCT EG peut être envisagé. Un ajustement posologique du candésartan cilexétil est recommandé en cas de passage de l'hydrochlorothiazide en monothérapie à Candesartan Plus HCT EG. Candesartan Plus HCT EG peut être administré chez le patient dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexétil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou Candesartan Plus HCT EG à une dose inférieure (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

D'habitude, l'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines après le début du traitement.

Populations particulières

Population âgée

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

Patients présentant une déplétion du volume intravasculaire

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

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30-80 ml/min/1,73 m² SC), un ajustement de la dose est recommandé.

Candesartan Plus HCT EG est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m² SC) (voir rubrique 4.3).

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

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

Candesartan Plus HCT EG est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Candésartan Plus HCT EG chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Candesartan Plus HCT EG peut être pris pendant ou en dehors des repas.

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

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux dérivés actifs du sulfonamide. L'hydrochlorothiazide est un dérivé actif du sulfonamide.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m² SC).
- Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.
- Hypokaliémie réfractaire et hypercalcémie.
- Goutte.
- L'association de Candésartan Plus HCT EG à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARAI) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction

rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IECA, d'ARAII ou d'aliskirène, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si un traitement par double blocage est considéré comme absolument nécessaire, il ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Les IECA et les ARAII ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance rénale

Comme avec d'autres agents inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone, on peut s'attendre à des changements de la fonction rénale chez les patients sensibles traités par Candesartan Plus HCT EG (voir rubrique 4.3).

Transplantation rénale

L'expérience clinique concernant l'utilisation de Candesartan Plus HCT EG chez les patients ayant subi une transplantation rénale est limitée.

Sténose des artères rénales

Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), peuvent accroître l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique.

Réduction volémique intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire et/ou une déplétion sodée, comme il a été décrit avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'utilisation de Candesartan Plus HCT EG n'est par conséquent pas recommandée avant la correction de ces anomalies.

Anesthésie et intervention chirurgicale

Chez des patients traités par un ARAII, une hypotension peut survenir au cours d'une anesthésie ou d'une intervention chirurgicale, en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Très rarement, l'hypotension peut être sévère et nécessiter le recours à un remplissage vasculaire (IV) et/ou à des substances vasopressives.

Insuffisance hépatique

Les thiazides doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, car des altérations même discrètes de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent accélérer la survenue d'un coma hépatique. Aucune expérience clinique n'est disponible avec Candesartan Plus HCT EG chez les patients insuffisants hépatiques.

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

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale hémodynamiquement pertinente ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation de Candesartan Plus HCT EG n'est pas recommandée pour cette population.

Déséquilibre électrolytique

Une détermination régulière des électrolytes sériques doit être effectuée à intervalles réguliers. Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydro-électrolytique (hypercalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie et alcalose hypochlorémique).

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'élimination urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Il faut interrompre le traitement par thiazides avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

L'hydrochlorothiazide provoque une élimination rénale de potassium dose-dépendante pouvant causer une hypokaliémie. Cet effet de l'hydrochlorothiazide semble être moins important en association avec le candésartan cilexétel. Le risque d'hypokaliémie peut être accru chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, les patients avec une diurèse rapide, les patients ayant un apport oral inapproprié d'électrolytes et les patients prenant en même temps des corticoïdes ou de l'hormone corticotrope (ACTH).

Le traitement par le candésartan cilexétel peut provoquer une hyperkaliémie, spécialement en présence d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale. L'administration concomitante de Candésartan Plus HCT EG et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), d'aliskirène, de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatiques (tels que héparine sodique, co-trimoxazole, également connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Une surveillance adéquate de la kaliémie doit avoir lieu de manière appropriée.

Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium a été démontrée avec les thiazides et peut entraîner une hypomagnésémie.

Effets métaboliques et endocriniens

Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris de l'insuline. Un diabète sucré latent peut se manifester pendant un traitement par un dérivé thiazidique. Une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides a été associée à un traitement par des diurétiques thiazidiques. Aux doses de Candésartan Plus HCT EG, seuls des effets minimes ont été observés. Les diurétiques thiazidiques augmentent l'uricémie et peuvent favoriser la goutte chez les patients à risque.

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 survient durant le traitement, il est recommandé de l'arrêter. Si une réadministration du traitement par diurétique est nécessaire, il est recommandé de protéger les zones du corps exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

En général

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par des médicaments agissant sur ce système, y compris les ARAII, a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou rarement à 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 cérébrovasculaire athéroscléreuse peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique mais sont plus vraisemblables chez les patients présentant de tels antécédents.

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

L'effet antihypertenseur de Candesartan Plus HCT EG peut être renforcé par d'autres médicaments antihypertenseurs.

Grossesse

Les ARAII ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, les patientes qui envisagent une grossesse doivent modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Cancer de la peau non mélanome

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

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ 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 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 l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent le début du traitement. En l'absence de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision définitive. La première mesure à prendre consiste à arrêter le traitement par hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide devra peut-être être envisagé si la pression intraoculaire reste non maîtrisée. Il se peut qu'un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline constitue un facteur de risque de présenter un glaucome aigu à angle fermé.

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'oedème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Candesartan Plus HCT EG 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.

Angioedème intestinal

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

Candesartan Plus HCT EG contient du lactose et du sodium

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.

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

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

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'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène 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).

Les composés ayant été examinés dans les études de pharmacocinétique clinique sont la warfarine, la digoxine, des contraceptifs oraux (éthynylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide et la nifédipine. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec ces médicaments n'a été identifiée dans ces études.

L'effet de déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide peut être potentialisé par d'autres médicaments associés à une perte potassique et une hypokaliémie (tels que les autres diurétiques hypokaliémants, les laxatifs, l'amphotéricine, le carbénoxolone, la pénicilline G sodique, les dérivés de l'acide salicylique, les stéroïdes, l'ACTH).

L'administration concomitante de Candesartan Plus HCT EG et de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (par exemple l'héparine sodique, le co-trimoxazole, également connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole), peuvent augmenter les taux de potassium. Une surveillance de la kaliémie doit être effectuée le cas échéant (voir rubrique 4.4).

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les diurétiques favorise l'apparition des effets cardiotoxiques potentiels des glycosides digitaliques et des antiarythmiques. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée en cas d'administration de Candesartan Plus HCT EG avec ces médicaments ainsi qu'avec les médicaments suivants susceptibles d'induire des torsades de pointes:

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

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été observées au cours de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'hydrochlorothiazide. Un effet similaire a aussi été rapporté avec les ARAII. L'utilisation du candésartan et de l'hydrochlorothiazide avec du lithium n'est pas recommandée. Si l'association s'avère indispensable, une surveillance attentive des taux sériques de lithium est recommandée.

Lorsque des ARAII sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (p. ex. des inhibiteurs sélectifs de la COX 2, de l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et des AINS non sélectifs), l'effet antihypertenseur peut être atténué.

Comme avec les inhibiteurs de l'ECA, l'utilisation concomitante d'antagonistes d'ARAI et d'AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place à l'initiation du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite. L'administration d'un AINS réduit les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de colestipol ou de colestyramine.

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

En réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique ou de vitamine D doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie en fonction des résultats.

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

Les agents anticholinergiques (tels qu'atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique.

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

Les thiazides peuvent réduire l'élimination rénale des médicaments cytotoxiques (tels que cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialisent leurs effets myélosuppresseurs.

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

Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris de l'insuline. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

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

L'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement en cas d'administration de fortes doses de produits de contraste iodés.

Le traitement concomitant par la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications liées à la goutte.

Le traitement concomitant par le baclofène, l'amifostine, des antidépresseurs tricycliques ou des neuroleptiques peut renforcer l'effet antihypertenseur et induire une hypotension artérielle.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI)

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

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition aux inhibiteurs de l'ECA durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Même s'il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées concernant le risque avec des ARAII, des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. A moins que la poursuite du traitement par ARAII ne soit considérée comme essentielle, les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à un traitement antihypertenseur alternatif ayant un profil de sécurité d'utilisation établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition à un traitement par ARAII au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligohydramnie, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire un contrôle par échographie de la fonction rénale et du crâne.

Les nouveau-nés dont la mère a pris des ARAII doivent être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide:

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, particulièrement 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 2ème et 3ème trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

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

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

Allaitement

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

Etant donné qu'aucune information n'est disponible sur l'utilisation de Candesartan Plus HCT EG pendant l'allaitement, Candesartan Plus HCT EG n'est pas recommandé, et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, en particulier pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré..

Hydrochlorothiazide:

L'hydrochlorothiazide est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques administrés à des doses fortes produisant une diurèse intensive, peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation de Candesartan Plus HCT EG pendant l'allaitement est déconseillée.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il faut tenir compte du fait qu'occasionnellement, des vertiges et de la fatigue peuvent apparaître au cours du traitement par Candésartan Plus HCT EG.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Dans les essais cliniques contrôlés avec l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, les événements indésirables ont été transitoires et d'intensité légère. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables sous candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide (2,3-3,3%) et placebo (2,7-4,3%).

Dans les essais cliniques avec l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, les effets indésirables étaient limités à ceux rapportés précédemment avec le candésartan cilexétil et/ou l'hydrochlorothiazide.

b. Résumé tabulé des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables avec le candésartan cilexétil au cours des essais cliniques et après commercialisation. Dans une analyse groupée de données d'essais cliniques sur des patients hypertendus, les effets indésirables observés avec le candésartan cilexétil ont été définis en se basant sur une incidence d'effets indésirables constatés avec le candésartan cilexétil supérieure d'au moins 1% par rapport à l'incidence observée avec le placebo.

Les fréquences utilisées dans les tableaux de la rubrique 4.8 sont: 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 ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Infection respiratoire
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
<i>Affections du métabolisme et de la nutrition</i>	Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Etourdissements/vertiges, céphalée
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Très rare	Toux
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très rare	Nausées, angioedème intestinal
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale ou hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Très rare	Angio-œdème, éruption, urticaire, prurit
<i>Affections musculo-squelettiques et systémique</i>	Très rare	Douleur dorsale, arthralgie, myalgie
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Très rare	Altération rénale, incluant insuffisance rénale chez les patients sensibles (voir rubrique 4.4)

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

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</i>	Fréquence indéterminée	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Rare	Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, anémie aplasique, dépression médullaire, anémie hémolytique
<i>Affections du système immunitaire</i>	Rare	Réactions anaphylactiques
<i>Affections du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquent	Hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (notamment hyponatrémie et hypokaliémie)
<i>Affections psychiatriques</i>	Rare	Troubles du sommeil, dépression, agitation
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Sensation de tête vide, vertiges
	Rare	Paresthésies
<i>Affections oculaires</i>	Rare	Vision trouble temporaire
	Fréquence indéterminée	Myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé, épanchement choroïdien*
<i>Affections cardiaques</i>	Rare	Arythmies cardiaques
<i>Affections vasculaires</i>	Peu fréquent	Hypotension orthostatique
	Rare	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Rare	Détresse respiratoire (notamment pneumonite et œdème pulmonaire)
	Très rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)*
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Peu fréquent	Anorexie, perte d'appétit, irritation gastrique, diarrhée, constipation
	Rare	Pancréatite
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Rare	Ictère (ictère intrahépatique cholestasique)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Peu fréquent	Eruption, urticaire, réactions de photosensibilité
	Rare	Nécrolyse épidermique

		toxique
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux systémique, Lupus érythémateux cutané
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Rare	Spasme musculaire
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Fréquent	Glycosurie
	Rare	Dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Faiblesse
	Rare	Fièvre
<i>Investigations</i>	Fréquent	Augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides
	Rare	Augmentations des taux sériques d'urée et de créatinine

*s'applique à l'hydrochlorothiazide, quelle que soit la posologie

c. 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

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

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

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

Traitement

Aucune information spécifique n'est disponible à propos du traitement d'un surdosage avec Candesartan Plus HCT EG. Cependant, en cas de surdosage, les mesures suivantes sont suggérées.

L'induction de vomissements ou un lavage gastrique peuvent être envisagés dans certains cas. En cas de survenue d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être institué et les signes vitaux doivent être surveillés. Le patient doit être placé en position allongée, les jambes surélevées. Si cela n'est pas suffisant, le volume plasmatique doit être augmenté en perfusant une solution saline isotonique. L'équilibre acide et électrolytique dans le sérum doit être vérifié et corrigé si besoin. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures susmentionnées ne sont pas suffisantes.

Le candésartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'est pas connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antagonistes des récepteurs 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 joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension et d'autres affections cardiovasculaires. Elle joue également un rôle dans la pathogenèse de l'hypertrophie et de l'atteinte d'organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II, tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'homéostasie hydrosodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT₁).

Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexétel est une prodrogue rapidement transformée en candésartan, la substance active, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARAII, sélectif des récepteurs AT₁, avec une forte liaison au récepteur et une dissociation lente de celui-ci. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candésartan n'a pas d'influence sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'autres systèmes enzymatiques habituellement associés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA. Comme il n'y a aucun effet sur la dégradation des quinines, ou sur le métabolisme d'autres substances, telle la substance P, il est peu probable que la prise d'ARAII soit associée à une toux. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan cilexétel à des inhibiteurs de l'ECA, l'incidence de la toux était plus faible chez les patients traités par candésartan cilexétel. Le candésartan ne se lie à aucun ou ne bloque aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) se traduit par des augmentations liées à la dose des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets de 8-16 mg (dose moyenne de 12 mg) de candésartan cilexétel une fois par jour sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont été évalués dans un essai clinique randomisé avec 4937 patients âgés (âge compris entre 70 et 89 ans; 21% âgés de 80 ans ou plus) atteints d'hypertension légère à modérée et suivis pendant en moyenne 3,7 ans (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Les patients

recevaient du candésartan ou un placebo auquel s'ajoutait un autre traitement antihypertenseur si nécessaire. La pression artérielle était réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan, et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe de contrôle. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le critère principal d'évaluation, les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral non fatal et infarctus du myocarde non fatal). Il s'est produit 26,7 événements par 1000 années-patients dans le groupe candésartan contre 30,0 événements par 1000 années-patients dans le groupe de contrôle (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 du tubule distal et stimule l'excrétion de sodium, de chlorure et d'eau. L'élimination rénale de potassium et de magnésium augmente de façon dose-dépendante, alors que la réabsorption du calcium est plus élevée. L'hydrochlorothiazide provoque une réduction du volume plasmatique et du liquide extracellulaire, réduisant ainsi le débit cardiaque et la pression artérielle. La réduction des résistances périphériques contribue à la diminution de la pression artérielle au cours d'un traitement au long cours.

De vastes études cliniques ont montré que le traitement au long cours par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

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

Chez les patients hypertendus, l'association candésartan/hydrochlorothiazide entraîne une diminution dose-dépendante prolongée de la pression artérielle, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une hypotension importante ou exagérée après administration de la première dose ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Après administration d'une dose unique de l'association candésartan/hydrochlorothiazide, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé. L'association candésartan/hydrochlorothiazide administrée une fois par jour, entraîne une réduction efficace et régulière de la pression artérielle durant 24 heures avec peu d'écart entre les effets maxima et minima dans l'intervalle de doses. Dans une étude randomisée en double aveugle, l'association candésartan/hydrochlorothiazide 16 mg/12,5 mg une fois par jour a entraîné une réduction significativement supérieure de la pression artérielle et contrôlé significativement plus de patients que l'association losartan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg une fois par jour.

Dans les études randomisées en double aveugle, l'incidence d'événements indésirables, et notamment de toux, était plus faible pendant le traitement par l'association candésartan/hydrochlorothiazide que pendant le traitement par des associations d'inhibiteurs de l'ECA et d'hydrochlorothiazide.

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

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, conduite chez 1975 patients randomisés insuffisamment contrôlés sous 32 mg de candésartan cilexétel une fois par jour, l'adjonction de 12,5 mg ou de 25 mg d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions supplémentaires de la pression artérielle. L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide 32 mg/25 mg était significativement plus efficace que l'association 32 mg/12,5 mg et les réductions globales moyennes de la pression artérielle étaient respectivement de 16/10 mm Hg et de 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 pas actuellement 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'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 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 cérébrovasculaire 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 d'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 inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 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'aliskirène à un traitement standard par un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. L'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 aliskirène que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves (l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskirène 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 ≥ 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 agents actifs.

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 l'administration orale d'une solution de candésartan cilexétel. La biodisponibilité relative de la forme de comprimé de candésartan cilexétel par rapport à la même solution orale est d'approximativement 34%, avec une très faible variabilité. La concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. A des doses thérapeutiques, les concentrations sériques de candésartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée dans la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps (ASC) de candésartan n'est pas significativement affectée par la nourriture.

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité absolue d'environ 70%. La prise concomitante de nourriture augmente l'absorption d'environ 15%. La biodisponibilité peut diminuer chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque ou d'importants œdèmes.

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

Biotransformation et élimination

Candésartan cilexétel

Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée par voie urinaire et biliaire et est éliminé dans une faible mesure seulement par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles ne montrent aucun effet sur le CYP2C9 ni sur le CYP3A4. Sur la base de données in vitro, on ne s'attend à 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 pas d'accumulation après plusieurs administrations. La demi-vie du candésartan reste inchangée (environ 9 h) après administration du candésartan cilexétel en association avec l'hydrochlorothiazide. Il n'y a pas d'accumulation supplémentaire de candésartan après administration répétée de l'association versus la monothérapie.

La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan se fait aussi bien par filtration glomérulaire que par sécrétion tubulaire active. Après une dose orale de candésartan cilexétel marqué au ^{14}C , environ 26% de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de candésartan et 7% sous forme de métabolite inactif alors qu'à peu près 56% de la dose sont retrouvés dans les fèces sous forme de candésartan et 10% sous forme de métabolite inactif.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé et est excrété pratiquement entièrement sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La $t_{1/2}$ terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Environ 70% de la dose administrée par voie orale sont éliminés dans les urines en 48 heures. La demi-vie de l'hydrochlorothiazide reste inchangée (environ 8 h) après administration de l'hydrochlorothiazide en association avec le candésartan cilexétel. Il n'y a pas d'accumulation supplémentaire d'hydrochlorothiazide après administration répétée de l'association versus la monothérapie.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Candésartan cilexétel

Chez les sujets âgés (au-dessus de 65 ans), la C_{max} et l'ASC du candésartan sont augmentées d'approximativement 50% et 80% respectivement, par comparaison aux sujets jeunes. Cependant, la

réponse tensionnelle et l'incidence des événements indésirables sont similaires après l'administration d'une dose donnée de l'association candésartan/hydrochlorothiazide chez les patients jeunes et âgés (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, la C_{max} et l'ASC du candésartan avaient augmenté d'approximativement 50% et 70% respectivement lors d'administrations répétées, par comparaison à des patients présentant une fonction rénale normale, mais la $t_{1/2}$ terminale n'avait pas changé. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les changements correspondants étaient d'environ 50% et 110% respectivement. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan avait approximativement doublé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients sous hémodialyse étaient similaires à ceux observés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Dans deux études, incluant toutes deux des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée, on a vu une augmentation de l'ASC moyenne du candésartan d'approximativement 20% dans une étude et de 80% dans l'autre (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas d'expérience chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Hydrochlorothiazide

La $t_{1/2}$ terminale de l'hydrochlorothiazide est augmentée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune nouvelle donnée qualitative de toxicologie n'a été mise en évidence avec l'association, qui ne soit déjà connue pour les substances seules. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan même a eu des effets sur les reins et sur les paramètres des globules rouges à des doses élevées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Le candésartan a occasionné une réduction des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Les effets sur les reins (tels que renouvellement, dilatation et basophilie des tubules; augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine) ont été induits par le candésartan et peuvent être secondaires à l'effet hypotenseur conduisant à une modification de la perfusion rénale. L'adjonction de l'hydrochlorothiazide potentialise la néphrotoxicité du candésartan. De plus, le candésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires.

On a supposé que ces modifications étaient dues à l'action pharmacologique du candésartan et que leur pertinence clinique était faible.

Une foetotoxicité a été observée en fin de grossesse avec le candésartan. Les résultats des études de 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).

A des concentrations/doses très hautes, le candésartan et l'hydrochlorothiazide montrent une activité génotoxique. Les données issues de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan et l'hydrochlorothiazide n'exercent probablement aucune activité mutagène ou clastogène dans des conditions d'utilisation clinique.

Il n'y a eu aucune preuve de carcinogénicité pour les deux composés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Citrate de triéthyle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC-PVDC/Alu.

Présentations:

7, 7x1 (unité de dose unique), 10, 10x1 (unité de dose unique), 14, 14x1 (unité de dose unique), 28, 28x1 (unité de dose unique), 30, 30x1 (unité de dose unique), 50, 50x1 (unité de dose unique), 56, 56x1 (unité de dose unique), 90, 90x1 (unité de dose unique), 98, 98x1 (unité de dose unique), 100, 100x1 (unité de dose unique), 112, 112x1 (unité de dose unique), 126, 126x1 (unité de dose unique), 140, 140x1 (unité de dose unique), 154, 154x1 (unité de dose unique), 168, 168x1 (unité de dose unique), 182, 182x1 (unité de dose unique), 196, 196x1 (unité de dose unique) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

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

BE400757

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

Date de première autorisation: 06/10/2011.

Résumé des caractéristiques du produit

Date de dernier renouvellement: 05/12/2016.

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

Date d'approbation du texte: 06/2025.

Date de mise à jour du texte: 01/2025.