ANSM - Mis à jour le : 23/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 8 mg/12,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Candésartan cilexétil..... 8,00 mg
Hydrochlorothiazide..... 12,50 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 91,06 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, de forme elliptique, biconvexe, avec une barre de cassure sur les 2 faces et marqué « CH » et « 08 » sur la même face.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle primaire chez les patients adultes 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

Posologie dans l'hypertension

La dose recommandée de ce médicament est d'un comprimé 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 candésartan/hydrochlorothiazide peut être envisagé. Un ajustement posologique du candésartan cilexétil est recommandé en cas de passage de l'hydrochlorothiazide en monothérapie à candésartan/hydrochlorothiazide.

Ce médicament peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexétil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou candésartan/hydrochlorothiazide à une dose inférieure.

L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines après le début du traitement.

Populations particulières

Patient âgé

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

Patient présentant une déplétion du volume intravasculaire

Une adaptation de dose 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).

Patient insuffisant rénal

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 mL/min/1,73 m² de surface corporelle (SC)), un ajustement posologique est recommandé.

Ce médicament 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).

Patient insuffisant hépatique

Un ajustement posologique du candésartan cilexétil est recommandé chez les patients présentant une maladie chronique du foie légère à modérée. Ce médicament 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 CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d’administration

Administration orale.

Ce médicament peut être administré 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 aux substances actives 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 CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 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

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

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

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

Insuffisance rénale

Comme avec d’autres agents inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale peuvent être attendues chez certains patients à risque traités par ce médicament (voir rubrique 4.3).

Transplantation rénale

Il existe une expérience clinique limitée en ce qui concerne l’utilisation de ce médicament chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Sténose des artères rénales

Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), 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. Ces anomalies devront par conséquent être corrigées avant l'administration de ce médicament.

Anesthésie et intervention chirurgicale

Chez des patients traités par un ARA II, 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 et/ou à des substances vasopressives.

Insuffisance hépatique

Les diurétiques thiazidiques 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 ce médicament 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 répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pour cette population.

Equilibre électrolytique

Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques doit être effectuée à intervalles réguliers. Les diurétiques thiazidiques, 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. Le traitement par diurétiques thiazidiques doit être arrêté avant l’exploration de la fonction thyroïdienne.

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 cilexétil. Le risque d'hypokaliémie peut être accru chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, les patients avec une diurèse excessive, 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 cilexétil peut provoquer une hyperkaliémie, spécialement en présence d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale. L'administration concomitante de ce médicament et d’IEC, d’aliskiren, de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatiques (tels que l’héparine sodique, le cotrimoxazole aussi connu sous le nom triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Une surveillance adéquate de la kaliémie est recommandée.

Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium a été démontrée avec les thiazidiques 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 observée au cours d'un traitement par des diurétiques thiazidiques. Cependant, aux doses de ce médicament, seuls des effets minimes ont été observés. Les diurétiques thiazidiques augmentent l'uricémie et peuvent favoriser la survenue d'une crise de goutte chez les patients à risque.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent 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.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non-mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome épidermoïde (CE)] lors de l'exposition à des doses cumulatives croissantes d'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques basées sur le registre national danois du cancer. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible pour les CPNM.

Les patients qui prennent de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et de la nécessité de vérifier régulièrement l'état de leur peau afin de détecter toute nouvelle lésion ou modification de lésion existante et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures de prévention telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate doivent être conseillées aux patients afin de réduire le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être rapidement examinées, y compris les examens histologiques des biopsies. L'utilisation d'HCTZ doit aussi être reconsidérée attentivement chez les patients avec un antécédent de cancer de la peau (voir rubrique 4.8).

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

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, peut 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 comprennent l'apparition d'une diminution aiguë de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires et surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent l'initiation du médicament. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte de vision permanente. La prise en charge initiale consiste à arrêter la prise du médicament le plus rapidement possible. Une prise en charge médicale ou chirurgicale rapide peut être envisagée si la pression intraoculaire demeure incontrôlée. Les facteurs de risque pour le développement d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

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, CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 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.

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 ARA II 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 cérébro-vasculaire 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.

Des cas d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

L'effet antihypertenseur de l’association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide peut être renforcé par d'autres médicaments antihypertenseurs.

Grossesse

Les ARA II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de 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 ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Test antidopage

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Angio-œdème intestinal

Des angio-œdèmes 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 angio-œdème intestinal est diagnostiqué, CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu’à disparition complète des symptômes.

Excipient

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Les composés ayant été évalués dans les études de pharmacocinétique clinique sont la warfarine, la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinylestradiol/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 qui induisent une perte potassique et une hypokaliémie (tels que les autres diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, l'amphotéricine, le carbenoxolone, la pénicilline G sodique, les dérivés de l'acide salicylique, les corticoïdes, l'ACTH).

L'administration concomitante de ce médicament et de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium sériques (par exemple l'héparine sodique, le cotrimoxazole aussi connu sous le nom triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent augmenter les taux de potassium. Une surveillance régulière 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 digitaliques et des antiarythmiques. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée en cas d'administration de ce médicament 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 bépridil, 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 (IEC) ou d'hydrochlorothiazide. Un effet similaire a aussi été rapporté avec les ARA II. L'utilisation du candésartan et de l'hydrochlorothiazide avec du lithium n'est pas recommandée. Si l'association est indispensable, une surveillance attentive des taux sériques de lithium est recommandée.

Lorsque des ARA II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (par exemple 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 pour les IEC, l'utilisation concomitante d'antagonistes d'ARA II et d'AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et favoriser une augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale préexistante.

L'association doit être utilisée 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 diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de l'amantadine.

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

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 (par exemple 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.

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 (ARA II)

L'utilisation des ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).
L'utilisation des ARA II est contre-indiquée au 2ème et 3ème trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC durant le 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles concernant le risque d'utilisation des ARA II, cependant

un risque similaire aux IEC peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARA II au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité humaine (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 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er 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 fœto-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'est possible.

Allaitement

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de CANDESARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN au cours de l'allaitement, CANDESARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN est déconseillé ; il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, en particulier chez le nouveau-né ou le prématuré.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques administrés à des doses fortes produisent une diurèse intensive ; ils peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation de CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE BIOGARAN 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 du candésartan 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 ce médicament doit être prise en compte

4.8. Effets indésirables

Dans les essais cliniques contrôlés avec candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, les événements indésirables ont été transitoires et d'intensité légère. La fréquence globale des événements indésirables n'a été corrélée ni à la posologie ni à l'âge. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables sous candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide (2,3-3,3 %) ou placebo (2,7-4,3 %).

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

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 menée chez des patients hypertendus, les effets indésirables avec le candésartan cilexétil ont été définis par une incidence d'événements supérieure d'au moins 1% à celle observée avec un placebo.

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

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection respiratoire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissement/vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, angio-œdème intestinal
	Fréquence indéterminée	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	Très rare	Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs	Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections rénales et 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 à des doses habituellement supérieures ou égales à 25 mg.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes)	Fréquence indéterminée	Cancer de la peau non-mélanome (carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, aplasie et dépression médullaire, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques
Affections du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (notamment hyponatrémie et hypokaliémie)
Affections psychiatriques	Rare	Troubles du sommeil, dépression, agitation
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensation de tête vide, 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 intrahépatique cholestasique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eruption, urticaire, réactions de photosensibilité
	Rare	Nécrolyse épidermique toxique
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux systémique, lupus cutané érythémateux
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	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'urée et de créatinine

Description des effets indésirables sélectionnés

Cancer de la peau non mélanome

Cancer de la peau non-mélanome : basé sur les données disponibles provenant des études épidémiologiques, une association dose-dépendante cumulée entre HCTZ et NMSC a été observée (voir 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 le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Symptômes

Les manifestations attendues d'un surdosage avec le candésartan cilexétil sont une hypotension symptomatique et des vertiges, en rapport avec l'activité pharmacologique. Des cas individuels de surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexétil) indiquent que les patients se sont

rétablis sans incident particulier.

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

Conduite à tenir

Aucune information spécifique n'est disponible à propos du traitement d'un surdosage avec ce médicament. Cependant, les mesures suivantes sont suggérées.

L'induction de vomissements ou un lavage gastrique peuvent être envisagés dans certains cas. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être instauré 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 doit être vérifié et corrigé si besoin. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.

Le candésartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse. La quantité d'hydrochlorothiazide éliminée par hémodialyse est inconnue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II + diurétiques, code ATC : C09DA06.

Mécanisme d’action

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension et d'autres affections cardio-vasculaires. Elle participe également à la pathogénèse de l'hypertrophie et des dommages des organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'homéostase hydro-sodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT_1).

Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexétil est une prodrogue rapidement transformée, après administration orale, en candésartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARA II, sélectif des récepteurs AT_1, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candésartan n'a pas d'influence sur l'enzyme de conversion ou d'autres systèmes enzymatiques habituellement associés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Comme il n'y a aucun effet sur la dégradation des kinines, ou sur le métabolisme d'autres substances, telle la substance P, il est peu probable que la prise d'ARA II soit associée à une toux. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux était plus faible chez les patients traités par candésartan cilexétil. Le candésartan cilexétil n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal

ionique ayant un rôle important dans la régulation cardio-vasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT_1) se traduit par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Cancer de la peau non-mélanome

Basée sur les données disponibles provenant des études épidémiologiques, une association dose-dépendante cumulée entre HCTZ et NMSC a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de carcinome basocellulaire (CBC) et de 8 629 cas de carcinome épidermoïde (CE) appariés respectivement à 1 430 833 et 172 462 cas témoins. L'utilisation d'une forte dose d'HCTZ (dose cumulative ? 50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance (IC) de 95 % : 1,23-1,35) pour le CBC et de 3,98 (IC à 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation dose-réponse cumulative a été observée à la fois pour le CBC et pour le CE.

Une autre étude a montré une association possible entre le cancer de la lèvre (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres (CE) ont été appariés à 63 067 cas témoins, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques (*risk-set sampling*). Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté allant de 2,1 (IC de 95 % : 1,7-2,6) pour les patients ayant déjà utilisé l'HCTZ, à 3,9 (3,0-4,9) en cas d'utilisation d'une forte dose (~25 000 mg) et à 7,7 (5,7-10,5) en cas d'utilisation de la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir rubrique 4.4).

Efficacité et sécurité clinique

Les effets du candésartan cilexétil 8 mg à 16 mg (dose moyenne de 12 mg), une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire étaient évalués dans un essai clinique randomisé de 4 937 patients âgés (de 70 à 89 ans ; 21 % âgés de 80 ans ou plus) présentant une hypertension légère à modérée qui ont été suivis pendant une durée moyenne de 3,7 ans (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Les patients recevaient du candésartan cilexétil ou un placebo en addition à 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 témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le critère principal d'évaluation, les évènements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardio-vasculaire, accident vasculaire cérébral non mortel et infarctus du myocarde non mortel). 26,7 événements pour 1 000 patients-années ont été mis en évidence dans le groupe candésartan contre 30,0 événements pour 1 000 patients-années dans le groupe témoin (risque relatif 0,89, IC à 95 % de 0,75 à 1,06, p=0,19).

L'hydrochlorothiazide inhibe la réabsorption active du sodium principalement au niveau du tubule distal ; il 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 s'élève. 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 diminuer 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, ce médicament 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 ce médicament, 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. Ce médicament, administré une fois par jour, entraîne une réduction efficace et régulière de la pression artérielle au cours des 24 heures avec peu d'écart entre les effets maxima et minima dans l'intervalle de doses. Dans une étude randomisée en double aveugle, ce médicament 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 ce médicament que pendant le traitement par des associations d'IEC et d'hydrochlorothiazide.

Dans deux études cliniques (randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles) conduites chez respectivement 275 et 1 524 patients randomisés, les associations candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg ont entraîné des réductions de la pression artérielle respectives de 22/15 mmHg et 21/14 mmHg et elles étaient significativement plus efficaces que les composants individuels respectifs.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, conduite chez 1 975 patients randomisés insuffisamment contrôlés sous 32 mg de candésartan cilexétil 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 cilexétil/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 mmHg et de 13/9 mmHg.

L'association candésartan cilexétil/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 cilexétil/hydrochlorothiazide chez les patients présentant une maladie rénale/néphropathie, une réduction de la fonction ventriculaire gauche/insuffisance cardiaque congestive ou en post-infarctus du myocarde.

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

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

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

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

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

L’étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d’évaluer le bénéfice de l’ajout d’aliskiren à un traitement

standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide n'a aucun impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces deux agents actifs.

Absorption et distribution

Candésartan cilexétil

Après administration orale, le candésartan cilexétil 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 cilexétil. 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. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée dans la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous courbe (AUC) des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps n'est pas significativement modifiée par la prise de repas.

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 diminue 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 d'environ 0,8 l/kg.

Biotransformation et élimination

Candésartan cilexétil

Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée par voies urinaire et biliaire et il est faiblement éliminé par métabolisme hépatique - (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles montrent qu'il n'y a pas d'effet sur le CYP2C9 ni sur le CYP3A4. Selon les 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. Sa demi-vie terminale est d'environ 9 heures. Il n'y a pas d'accumulation lors d'administrations répétées. La demi-vie du candésartan reste inchangée (environ 9 h) après administration du candésartan cilexétil 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 à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après une dose orale de candésartan cilexétil marqué au C^{14}, environ 26 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif tandis qu'environ 56 % de la dose est retrouvée dans les fèces sous forme de candésartan et 10 % sous forme de métabolite inactif.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé ; il est excrété pratiquement 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 % 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 cilexétil. Il n'y a pas d'accumulation supplémentaire d'hydrochlorothiazide après administration répétée de l'association versus la monothérapie.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Candésartan cilexétil

Chez les patients âgés (de plus de 65 ans) la C_{max} et l'AUC du candésartan sont augmentées respectivement d'environ 50 % et 80 % comparativement à celles des sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence d'événements indésirables sont similaires après l'administration d'une dose donnée de ce médicament chez les patients jeunes et les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la C_{max} et l'AUC du candésartan augmentent après administration répétée d'environ 50 % et 70 % respectivement, mais la demi-vie d'élimination $t_{1/2}$ n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes chez les patients en insuffisance rénale sévère sont d'environ 50 % et 110 % respectivement. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan est approximativement doublée chez les patients en insuffisance rénale sévère. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan des patients hémodialysés sont similaires à ceux des patients en insuffisance rénale sévère.

Dans deux études, incluant toutes les deux des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de l'AUC moyenne du candésartan d'approximativement 20 % pour une étude et de 80 % pour l'autre étude a été mise en évidence (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Hydrochlorothiazide

La demi-vie 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 de toxicologie n'a été mise en évidence avec l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide qui ne soit déjà connue pour les substances seules. 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 également démontré des effets sur

les reins (renouvellement, agrandissement et basophilie des tubules ; augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine). Ces effets pourraient être secondaires à l'action hypotensive qui entraîne une modification de la circulation rénale. L'adjonction de l'hydrochlorothiazide potentialise la néphrotoxicité du candésartan. De plus, le candésartan a entraîné une hyperplasie/une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales. On suppose que ces modifications sont dues à l'effet pharmacologique du candésartan et que leur pertinence clinique est faible.

Une fœtotoxicité 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 ont montré 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

Docusate sodique, laurilsulfate de sodium, carmellose calcique, amidon de maïs prégélatinisé, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 416 003 1 9 : 7 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 416 004 8 7 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 416 005 4 8 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 416 006 0 9 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 416 007 7 7 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 416 008 3 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 416 010 8 8 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 416 011 4 9 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 416 012 0 0 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 416 013 7 8 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 416 014 3 9 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 579 516 8 9 : 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 579 517 4 0 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.