

Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	42

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr AURO-CANDESARTAN HCT

Comprimés de candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide

à 16 mg/12,5 mg, à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg

Norme reconnue

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II + diurétique

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario L4L 8K8
CANADA

Date de révision :
Le 26 août 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 230895

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ	29
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE	36
BIBLIOGRAPHIE	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	41

Pr AURO-CANDESARTAN HCT

Comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide

à 16 mg/12,5 mg, à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg

Norme reconnue

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 16 mg/12,5 mg, à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg	Lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, croscarmellose calcique, aluminométasilicate de magnésium type 1A, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (16 mg / 12,5 mg et 32 mg / 25 mg seulement), propylène glycol et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AURO-CANDESARTAN HCT (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui un traitement d'association est approprié.

AURO-CANDESARTAN HCT n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La posologie d'AURO-CANDESARTAN HCT doit être individualisée. La dose d'AURO-CANDESARTAN HCT doit être déterminée d'après l'ajustement posologique de chacun des composants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence générale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, mais il ne faut pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées. La prudence est recommandée.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide chez les enfants restent à établir.

CONTRE-INDICATIONS

AURO-CANDESARTAN HCT est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou tout composant du contenant. Pour une liste complète, voir la section

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie.

- Patients atteints d'anurie et chez ceux présentant une hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfamides, en raison de la composante hydrochlorothiazide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).
- Grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Cas particuliers, Grossesse**).
- Allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Cas particuliers, Allaitement**).
- Enfants âgés de moins de 1 an.
- Association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) ou une insuffisance rénale modérée à grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) et Troubles rénaux, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).
- Patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase.
- Patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $[Cl_{\text{créat}}] < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de surface corporelle).
- Patients atteints de la goutte.
- Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'administration des antagonistes des récepteurs (AT_1) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et mortalité fœtales. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser dès que possible le traitement avec AURO-CANDESARTAN HCT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse)

Carcinogène et mutagène

Cancer de la peau autre que le mélanome :

Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC) de la peau] suite à un traitement avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans certaines études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur après une utilisation cumulée prolongée (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes possibles à l'origine du CPAM (voir TOXICOLOGIE, Carcinogène, Hydrochlorothiazide).

Les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque potentiel de CPAM. Ils doivent être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour l'apparition de toute

nouvelle lésion ou tout changement à des lésions existantes et de signaler rapidement toutes lésions suspectes. Les patients doivent également limiter leur exposition au soleil, éviter l'utilisation d'équipement de bronzage intérieur et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex., un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils s'exposent au soleil ou aux rayons UV afin de minimiser les risques de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide peut être envisagé chez les patients qui présentent un risque particulièrement élevé de CPAM (p ex., peau claire, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur concomitant) [voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit].

Troubles cardiovasculaires

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le candésartan cilexétel, un composant d'AURO-CANDESARTAN HCT, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée à grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Par conséquent, l'utilisation d'AURO-CANDESARTAN HCT en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris le candésartan cilexétel, un composant d'AURO-CANDESARTAN HCT, avec d'autres agents inhibant le SRA, tels que les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie.

On doit éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Si un traitement par double blocage est jugé nécessaire, il doit être instauré sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Hypotension

Une hypotension symptomatique est apparue à l'occasion après l'administration de candésartan cilexétel. Une telle hypotension est plus susceptible d'apparaître chez les patients présentant une carence volumique à la suite d'un traitement avec des diurétiques, d'un régime hyposodé, d'une dialyse, de diarrhée, de vomissements ou subissant une intervention chirurgicale sous anesthésie. Chez ces patients, en raison de la possibilité d'une chute de la tension artérielle, il faut entreprendre le traitement sous surveillance médicale étroite. Des considérations de même ordre

s'appliquent aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou d'une maladie vasculaire cérébrale, car une baisse excessive de la tension artérielle chez ces patients peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

Il est possible, pour des raisons d'ordre théorique, que le risque de réduction de la perfusion coronarienne lors d'un traitement par des vasodilatateurs soit plus grand chez les patients présentant une sténose aortique, étant donné que leur postcharge n'est pas réduite autant que chez les autres patients.

Troubles endocriniens et métaboliques

Métabolisme

On doit observer attentivement, chez les patients qui prennent des diurétiques thiazidiques, y compris ceux qui prennent de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), la survenue de signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique (hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie).

On doit effectuer des tests périodiques des électrolytes sériques aux intervalles appropriés afin de détecter la possibilité de perturbations. Les signes ou symptômes d'alarme de déséquilibre hydroélectrolytique incluent : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux comme les nausées et les vomissements.

L'hypokaliémie peut survenir, particulièrement avec une diurèse abondante, en présence d'une cirrhose grave ou après un traitement prolongé.

L'hypokaliémie est aussi attribuable à une entrave à la prise orale adéquate d'électrolytes. L'hypokaliémie peut sensibiliser ou exagérer la réponse du cœur aux effets toxiques de la digitaline (p. ex. irritabilité ventriculaire accrue).

Toute carence en chlorure pendant un traitement avec un diurétique thiazidique est généralement légère et ne requiert habituellement aucun traitement en particulier, sauf dans les cas exceptionnels (maladie hépatique ou rénale). L'hyponatrémie par dilution survient par temps chaud chez les personnes qui font de l'œdème. Pour la traiter, on doit restreindre la consommation d'eau plutôt qu'administrer du sel, sauf dans de rares cas où l'hyponatrémie menace le pronostic vital. S'il y a une réelle carence sodique, le remplacement approprié constitue le traitement de choix.

Chez certains patients, le traitement par des diurétiques thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou déclencher un accès de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser les concentrations sériques d'iode protidique sans entraîner de signes de troubles thyroïdiens.

On a démontré que les diurétiques thiazidiques stimulaient l'élimination du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'élimination urinaire du calcium et causer une hausse légère et intermittente du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut indiquer une hyperparathyroïdie cachée. Il faut

interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer les épreuves de la fonction parathyroïdienne.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut altérer la tolérance au glucose. Des hausses des taux de cholestérol et de triglycérides peuvent être associées à un traitement par des diurétiques thiazidiques. Toutefois, aux doses contenues dans les comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide, les effets observés étaient minimes.

Généralités

Conduite et utilisation de machines

L'effet du candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide sur la capacité de conduire et de faire fonctionner de la machinerie n'a pas été évalué. Toutefois, selon les propriétés pharmacodynamiques du candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, il est peu probable que ce médicament ait un effet sur cette capacité. Lors de la conduite automobile ou de la manœuvre de machinerie, il faut savoir que des étourdissements et de la fatigue peuvent survenir pendant le traitement de l'hypertension.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Insuffisance hépatique

Il faut user de prudence lors de l'administration de diurétiques thiazidiques à des patients présentant une insuffisance hépatique ou de maladie hépatique évolutive, puisque les moindres perturbations de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent déclencher un coma hépatique.

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une maladie hépatique chronique légère à modérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

AURO-CANDESARTAN HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase (voir CONTRE-INDICATIONS).

Aucune étude n'a été menée avec l'association fixe candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique.

Troubles immunitaires

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent apparaître chez les patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

On a signalé la possibilité d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé chez des patients traités par de l'hydrochlorothiazide.

Troubles oculaires

Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique, menant à une myopie transitoire aiguë et à un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes qui comprennent une diminution de l'acuité visuelle d'apparition soudaine ou une douleur oculaire, surviennent habituellement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement médicamenteux. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut entraîner une perte de vision permanente.

Le principal recours thérapeutique est de cesser la prise d'AURO-CANDESARTAN HCT le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical immédiat pourrait être envisagé si l'on ne peut maîtriser la pression intraoculaire. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline figurent parmi les facteurs de risque de présenter un glaucome à angle fermé aigu.

Considérations périopératoires

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réactivité à la tubocurarine.

Troubles rénaux

Insuffisance rénale

À la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), on a noté des changements dans la fonction rénale de personnes sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients atteints de sténose bilatérale des artères rénales, de sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave, le traitement avec des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients sensibles, l'emploi concomitant de diurétiques pourrait augmenter encore plus le risque de telles manifestations.

L'utilisation d'ARA, y compris le candésartan cilexétel, un composant d'AURO-CANDESARTAN HCT, ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

Procéder à une évaluation adéquate de la fonction rénale pendant un traitement avec le candésartan cilexétel. Il faut administrer les diurétiques thiazidiques avec prudence.

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (c.-à-d. $Cl_{\text{créat}}$ entre 30 et 80 mL/min/1,73 m² de surface corporelle; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

En raison de la composante hydrochlorothiazide, AURO-CANDESARTAN HCT est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{\text{créat}} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de surface corporelle) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Transplantation rénale

Il existe peu de données concernant l'administration du candésartan chez les patients ayant subi une transplantation rénale.

Azotémie

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver l'azotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Si la fréquence de l'azotémie ou de l'oligurie augmente au cours du traitement d'une maladie rénale évolutive grave, il faut interrompre l'administration du diurétique.

Peau

Photosensibilité :

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu.

Cas particuliers

Grossesse :

AURO-CANDESARTAN HCT est contre-indiqué pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration à des femmes enceintes de médicaments qui agissent directement sur le SRAA peut entraîner la morbidité et la mortalité du fœtus et du nouveau-né. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser dès que possible le traitement avec AURO-CANDESARTAN HCT.

Les données épidémiologiques concernant le risque d'effet tératogène suivant l'exposition à des IECA durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; toutefois une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Compte tenu des données probantes actuelles portant sur le risque associé aux ARA, un risque comparable pourrait exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui planifient une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertensif dont le profil d'innocuité a été établi pour l'emploi durant la grossesse. Dès qu'une grossesse est détectée, il faut interrompre immédiatement le traitement par un ARA et, au besoin, entreprendre un autre traitement.

On sait que l'emploi d'ARA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse peut entraîner une toxicité fœtale (affaiblissement de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification crânienne) et néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) chez l'humain.

Il existe peu de données avec l'hydrochlorothiazide durant la grossesse, particulièrement au cours du premier trimestre. Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont présents dans le sang du cordon ombilical. L'emploi régulier de diurétiques chez des femmes enceintes autrement en santé n'est pas recommandé. Si on se base sur le mode d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son emploi durant la grossesse pourrait nuire à la perfusion fœto-placentaire et causer des effets fœtaux et néonataux comme l'ictère, une perturbation de l'équilibre électrolytique, une thrombocytopénie et possiblement d'autres événements indésirables qui se sont

produits chez des adultes. Les diurétiques ne préviennent pas le développement de toxémie gravidique et il n'existe pas de preuve satisfaisante qu'ils sont utiles dans son traitement.

Données animales : Des doses orales ≥ 10 mg de candésartan cilexétil/kg/jour administrées à des rates gravides pendant la dernière phase de gestation et la période de lactation ont été associées à un taux de survie réduit et à une incidence accrue d'hydronéphrose chez les petits. Le candésartan cilexétil administré à des lapines gravides à une dose orale de 3 mg/kg/jour a entraîné une toxicité maternelle (réduction du poids corporel et mortalité), mais chez les femelles qui ont survécu, on n'a noté aucun effet indésirable sur la survie et le poids des fœtus ni sur leur développement externe, viscéral ou squelettique. Aucune toxicité maternelle ni aucun effet indésirable sur le développement fœtal n'ont été observés lorsque des doses ≤ 1000 mg de candésartan cilexétil/kg/jour ont été administrées par voie orale à des souris gravides.

Allaitement :

On ignore si le candésartan est excrété dans le lait maternel chez l'humain, mais des taux significatifs de candésartan ont été retrouvés dans le lait de la rate. Les diurétiques thiazidiques se retrouvent dans le lait maternel. Comme un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel, et en raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, il faudra choisir entre mettre fin au traitement ou mettre fin à l'allaitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de l'association candésartan cilexétil et hydrochlorothiazide chez les enfants restent à établir.

AURO-CANDESARTAN HCT est contre-indiqué chez les enfants de < 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

Exposition *in utero* : Il faut surveiller étroitement l'apparition d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez les nourrissons étant entrés en contact *in utero* avec un ARA. En cas d'oligurie, il faut s'attacher à maintenir la tension artérielle et la perfusion rénale. Une transfusion d'échange, ou une dialyse, peut être nécessaire pour contrer l'hypotension et/ou compenser une fonction rénale déficiente; quoique l'expérience limitée avec ces méthodes n'a pas été associée à des avantages cliniques significatifs. Le candésartan cilexétil n'est pas éliminé du plasma par la dialyse.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Aucune différence générale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, mais il ne faut pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées. La prudence est recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

On a évalué l'innocuité de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide chez plus de 2 500 patients traités pour hypertension, y compris plus de 700 patients traités pendant six mois ou plus et 500 patients traités pendant un an ou plus. Dans des essais à double insu et contrôlés par placebo visant à appuyer l'utilisation du candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg, l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide a été administrée à 1 025 patients hypertendus. Quelque 600 patients ont pris un comprimé de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg. L'exposition totale s'élève à 977 années-patients. L'innocuité des doses les plus élevées de l'association de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, soit 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg, a aussi été évaluée. Dans des études cliniques contrôlées, l'association candésartan/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg a été administrée à 718 patients et celle à 32 mg/25 mg a été administrée à 1 155 patients. Dans le cadre de ces études, l'exposition totale en années-patients était de 107,8 et de 175,3 ans, respectivement.

Les effets indésirables survenus dans les études contrôlées étaient en général légers et transitoires avec différentes doses de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide (jusqu'à 32 mg de candésartan cilexétel et jusqu'à 25 mg d'hydrochlorothiazide). Aucun lien n'a été démontré entre l'incidence globale des effets indésirables et l'âge ou le sexe.

Dans des études cliniques contrôlées, on a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables chez 2,3 à 3,3 % et 2,7 à 4,3 % des patients traités avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et un placebo, respectivement. Dans des études appuyant la teneur de 16 mg/12,5 mg, la fréquence des effets indésirables graves observés avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide était de 2,7 % (71 patients sur 2 582). L'incidence des effets indésirables graves était plus faible dans les groupes ayant pris l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg, la fréquence la plus élevée (observée dans le groupe sous 32 mg/25 mg) étant de 0,8 % (5 patients sur 664).

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que le taux des effets indésirables observés ne reflète pas le taux observé en pratique; il ne doit donc pas être comparé au taux observé dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées à ce médicament et pour l'approximation des taux.

Dans des études à double insu, contrôlées par placebo visant à appuyer l'utilisation de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg, on n'a pas observé de lien entre la fréquence générale des manifestations indésirables et l'âge ou le sexe. Dans ces études, les manifestations indésirables suivantes, rapportées avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, se sont produites chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien avec le médicament (voir le tableau 1).

Tableau 1 Manifestations indésirables rapportées avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien de causalité, dans les études à l'appui de l'emploi de la teneur de 16 mg/12,5 mg

	Candésartan cilexétel/ hydrochlorothiazide (n = 1025)	Candésartan cilexétel (n = 749)	Hydrochloro- thiazide (n = 603)	Placebo (n = 526)
	%	%	%	%
Organisme entier				
Dorsalgie	3,8	5,5	5,1	3,0
Arthralgie	1,5	1,3	1,3	0,8
Fatigue	1,4	1,2	1,7	1,0
Douleurs abdominales	1,3	1,7	0,7	1,1
Troubles urinaires				
Infection des voies urinaires	1,6	1,3	1,8	1,0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	1,5	0,9	1,2	0,6
Diarrhée	1,1	0,7	0,5	1,3
Gastro-entérite	1,0	0,5	1,0	0,4
Troubles cardiovasculaires				
Tachycardie	1,3	0,9	1,2	0,8
ECG anormal	1,2	1,2	0,3	0,8
Œdème périphérique	1,1	1,6	2,2	1,3
Douleurs thoraciques	1,0	0,7	1,0	0,6
Troubles métaboliques				
Hyperuricémie	1,1	0,7	0,8	0,4
Hyperglycémie	1,0	0,9	0,5	0,2
Troubles psychiatriques et du système nerveux				
Céphalées	4,3	7,6	7,6	7,0
Étourdissements	3,1	3,9	2,0	1,5
Blessures infligées	2,0	2,0	3,0	1,9

	Candésartan cilexétil/ hydrochlorothiazide (n = 1025)	Candésarta n cilexétil (n = 749)	Hydrochloro - thiazide (n = 603)	Placebo (n = 526)
Troubles respiratoires				
Infection des voies respiratoires supérieures	3,7	5,1	5,6	1,9
Symptômes pseudogrippaux	2,8	2,3	3,0	2,9
Sinusite	2,3	2,9	3,5	1,9
Bronchite	2,1	2,8	2,5	2,5
Pharyngite	1,4	0,9	1,0	1,7
Toux	0,9	2,3	1,7	1,0
Rhinite	1,2	1,5	1,2	0,4

Dans des études contrôlées, à double insu, portant sur l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg, les manifestations indésirables ci-dessous, rapportées avec l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, se sont produites chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien avec le médicament (voir le tableau 2).

Tableau 2 Manifestations indésirables rapportées avec l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien de causalité

	Candésartan cilexétil/ hydrochlorothiazide (n = 1873)		Candésartan cilexétil (n = 1188)	Hydrochloro- thiazide (n = 540)	Placebo (n = 163)
	32 mg/ 12,5 mg (n = 718)	32 mg/ 25 mg (n = 1155)			
	%	%	%	%	%
Organisme entier					
Dorsalgie	2,4	1,6	1,1	0,6	2,5
Fatigue	1,1	0,9	0,8	0,4	2,5
Arthralgie	0,6	1,1	0,6	1,1	1,8
Troubles gastro-intestinaux					
Diarrhée	1,1	0,4	0,7	0,4	1,8
Troubles métaboliques					
Dyslipidémie	3,3	2,5	1,9	0,4	0

Tableau 2 Manifestations indésirables rapportées avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien de causalité

	Candésartan cilexétel/ hydrochlorothiazide (n = 1873)		Candésartan cilexétel (n = 1188)	Hydrochloro- thiazide (n = 540)	Placebo (n = 163)
	32 mg/ 12,5 mg (n = 718)	32 mg/ 25 mg (n = 1155)			
	%	%	%	%	%
Troubles psychiatriques et du système nerveux					
Étourdissements	2,5	2,9	1,3	2,4	0,6
Céphalées	2,4	2,0	5,1	7,6	7,4
Troubles respiratoires					
Toux	1,4	0,7	0,6	1,3	1,2
Rhinopharyngite	1,3	1,4	1,0	0,6	0
Infection des voies respiratoires supérieures	1,3	0,3	1,7	3,5	5,5
Bronchite	1,1	0,9	1,0	1,3	1,2

Effets indésirables moins courants signalés dans les essais cliniques (< 1 %)

Candésartan cilexétel

Les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées à une fréquence < 1 % lors d'essais cliniques contrôlés (chez plus d'un patient, et à une fréquence supérieure à celle notée avec le placebo).

Organisme entier : allergie, asthénie, douleurs, syncope

Troubles cardiovasculaires : angine de poitrine, collapsus circulatoire, bouffées vasomotrices, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie périphérique, thrombophlébite

Troubles du système nerveux central et périphérique : hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, vertige

Troubles gastro-intestinaux : constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, mal de dents Troubles auditifs : acouphène

Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie

Troubles musculosquelettiques : arthrite, arthropathie, myalgie, myopathie, douleurs squelettiques, troubles des tendons

Troubles hématologiques : anémie, épistaxis

Troubles psychiatriques : dépression, impuissance, névrose

Troubles de la reproduction : symptômes de ménopause

Mécanismes de résistance : otite

Troubles respiratoires : laryngite

Troubles de la peau : eczéma, prurit, éruptions cutanées, problèmes cutanés, transpiration, urticaire (rarement)

Troubles urinaires : anomalies urinaires, cystite

Troubles de la vision : conjonctivite

Il n'y avait pas d'indication claire de la présence d'une relation dose-effet pour aucune des manifestations indésirables les plus courantes.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

Tests de laboratoire

Dans des essais cliniques contrôlés, des changements importants sur le plan clinique dans les paramètres normaux de laboratoire ont été rarement associés à l'administration de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Tests de la fonction hépatique : Dans des essais cliniques contrôlés, des hausses de l'ALT (> 3 fois la limite supérieure de la normale) se sont produites chez 0,9 % des patients traités avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide comparativement à 0 % des patients prenant un placebo. On a observé des hausses mineures de l'AST sérique chez des patients ayant pris l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Potassium et sodium sériques : On a observé de légères baisses (baisse moyenne de 0,1 mmol/L) du potassium sérique chez des patients traités par le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, mais elles étaient rarement d'importance clinique. Des concentrations de potassium sérique plus basses que la limite critique inférieure prédéfinie ont été enregistrées chez 0,6 % des patients lors d'essais cliniques contrôlés avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide. Des hausses des concentrations de potassium sérique ont rarement été observées avec le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide. Des baisses du sodium ont été observées avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Hémoglobine et hématocrite : On a observé de légères baisses du taux d'hémoglobine chez des patients traités par le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, mais elles étaient rarement d'importance clinique. Des concentrations d'hémoglobine plus basses que la limite critique inférieure prédéfinie ont été enregistrées chez 0,9 % des patients dans des essais cliniques contrôlés avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Glycémie : Dans des essais cliniques contrôlés, des hausses de la glycémie se sont manifestées chez 1,0 % des patients traités par le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide comparativement à 0,2 % des patients sous placebo.

Hyperuricémie : On a observé des hausses de l'acide urique sérique chez 1,1 % des patients traités par l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et 0,4 % des patients ayant pris un placebo.

Créatinine, urée : Des hausses des concentrations de créatinine et d'urée ont été observées avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Effets indésirables après la commercialisation du produit

Candésartan cilexétel

On a rapporté de rares cas d'œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue) chez des patients traités avec le candésartan cilexétel.

Dans d'autres rapports de pharmacovigilance, on a observé des cas de troubles rénaux, y compris d'insuffisance rénale chez les personnes sensibles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux, Insuffisance rénale pour la définition de patients sensibles).

De même, on a rapporté de très rares cas d'anomalie de la fonction hépatique ou d'hépatite.

Parmi les manifestations indésirables liées au candésartan cilexétel, mais pour lesquelles il n'a pas été possible d'établir un lien causal, on compte de très rares cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose.

Des cas de douleur musculaire, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients prenant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Hydrochlorothiazide

On a rapporté des manifestations indésirables cliniques potentiellement graves avec l'hydrochlorothiazide, notamment : ictère (ictère cholestatique intrahépatique), pancréatite, leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique, réactions de photosensibilité, angéite nécrosante (vascularite), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, réactions anaphylactiques, détresse respiratoire (y compris pneumonite et œdème pulmonaire), hypokaliémie, dysfonction rénale, néphrite interstitielle, myopie aiguë, glaucome à angle fermé aigu, lupus érythémateux disséminé et lupus érythémateux cutané.

Cancer de la peau autre que le mélanome : Certaines études pharmacoépidémiologiques donnent à penser que le risque de carcinome spino-cellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau est plus élevé avec une utilisation croissante d'hydrochlorothiazide. Une revue systématique et une méta-analyse menées par Santé Canada suggèrent, avec une incertitude importante, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (>3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 112 à 133 cas supplémentaires) de CSC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de trois études d'observation);
- 31 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 24 à 37 cas supplémentaires) de CBC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de deux études d'observation).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP 2C9) participe à la biotransformation du candésartan en son métabolite inactif. Selon les données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4 du cytochrome P450.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments qui apparaissent au tableau 3 sont basés soit sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'amplitude prévue et de la gravité de l'interaction (c.-à-d. identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Agents augmentant le potassium sérique	T	L'association candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide réduit la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole) ne doivent être administrés que dans les cas confirmés d'hypokaliémie; il faut alors surveiller fréquemment le taux de potassium sérique. Il faut faire preuve de circonspection dans l'emploi de substituts de sel contenant du potassium. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques ou le passage à l'association candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide peut atténuer l'effet que le candésartan cilexétile peut avoir sur le potassium sérique.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, particulièrement à l'instauration du traitement.
Amantadine	T	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître le risque d'effets indésirables causés par l'amantadine.	Surveiller le patient de près et ajuster la posologie de l'un ou l'autre des médicaments, s'il y a lieu.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène, dompéridone et métoprolole)	EC, T	Les anticholinergiques peuvent accroître la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une baisse de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. Inversement, les agents prokinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémisants par voie orale)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La déplétion de la concentration sérique du potassium augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller l'équilibre glycémique. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir une concentration sérique de potassium adéquate et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthildopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs administrés en concomitance.
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques pourrait diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélo-dépresseurs.	On doit surveiller étroitement le bilan hématologique des patients recevant cette association. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine)	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin et en réduisent l'absorption de 43 à 85 % dans le tube digestif. L'administration de l'agent thiazidique 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	On doit prendre l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide 2 à 4 heures avant ou 6 heures après l'administration du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	L'administration concomitante d'un agent thiazidique avec des suppléments de calcium ou de vitamine D peut potentialiser la hausse de la calcémie. Les agents thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os.	Surveiller la concentration sérique de calcium, particulièrement à l'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose ou de cesser l'administration de suppléments de calcium et/ou de vitamine D.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie d'importance clinique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence
Corticostéroïdes, hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Une accentuation de la déplétion électrolytique, particulièrement une hypokaliémie, peut se produire lors d'une administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin
Cyclosporine	T	Peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications ressemblant à la goutte.	Surveiller attentivement la concentration sérique d'acide urique et ajuster la dose de médicaments, au besoin.
Diazoxide	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques intensifie l'effet hyperglycémique du diazoxide.	Surveiller la glycémie; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétique peut s'imposer chez les patients atteints de diabète.
Digoxine	EC	Un traitement d'association comprenant du candésartan cilexétel et de la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la C _{max} pour la digoxine en comparaison avec la digoxine administrée seule. De même, le traitement d'association n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la C _{max} pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétel administré seul. Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.	La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et de digoxine. Surveiller étroitement la concentration des électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de la digoxine ou de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, au besoin
Diurétiques	EC	Les patients prenant des diurétiques, et particulièrement ceux dont le traitement a été entrepris récemment, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle au début du traitement par le candésartan cilexétel.	On peut réduire la possibilité d'une hypotension symptomatique produite par le candésartan cilexétel en interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement avec le candésartan cilexétel et/ou en réduisant la dose initiale de candésartan cilexétel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires,

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
			Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été identifiée avec les diurétiques thiazidiques. En règle générale, lorsque l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide est utilisée, il est inutile d'administrer d'autres diurétiques.
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Les données d'essais cliniques ont révélé que le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par l'emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée de manifestations indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). L'emploi combiné d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandé [voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)].
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	L'emploi de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients atteints de la goutte (voir CONTRE-INDICATIONS).
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec tout médicament qui favorise l'élimination de sodium, la clairance du lithium peut être réduite. En général, on ne doit pas administrer de lithium avec un diurétique. Les diurétiques réduisent la clairance rénale du lithium et ajoutent un risque élevé de toxicité au lithium.	L'administration concomitante de l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, la dose du lithium devrait être réduite de 50 % et il faut surveiller étroitement la concentration de lithium. Il faut surveiller attentivement la concentration sérique de lithium si des sels de lithium doivent être administrés.
Méthylodopa	C	Des documents scientifiques contiennent des rapports de cas d'anémie hémolytique liée à	Surveiller l'apparition de symptômes d'anémie. En cas d'anémie objectivée, vérifier la présence d'hémolyse. En cas

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		l'emploi concomitant d'hydrochlorothiazide et de méthildopa.	d'anémie hémolytique, il faut cesser l'administration de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	<p>Chez certains patients, l'administration d'un AINS peut affaiblir les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertensifs des diurétiques de l'anse, d'épargne potassique et thiazidiques.</p> <p>Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir lorsqu'on administre en concomitance des ARA et des AINS, c.-à-d. inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs.</p> <p>Comme c'est le cas avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), l'emploi d'ARA et d'AINS en concomitance peut mener à un risque accru de détérioration de la fonction rénale, y compris la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë et à une hausse du taux sérique de potassium, surtout chez les patients présentant déjà une piètre fonction rénale.</p>	<p>Lors de l'administration concomitante de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide et d'un AINS, il y a lieu de surveiller étroitement le patient pour déterminer si le diurétique entraîne l'effet voulu.</p> <p>Il faut procéder avec prudence lors de l'administration concomitante d'ARA et d'AINS, surtout chez les patients plus âgés et chez ceux ayant une carence volumique. On doit hydrater les patients de manière adéquate et envisager la surveillance de la fonction rénale après l'instauration du traitement et périodiquement par la suite.</p> <p>Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, la concentration sérique de potassium et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque pourraient être particulièrement à risque.</p>
Amines vasopressives (p, ex. norépinéphrine)	T	Il est possible que la réponse aux amines vasopressives soit moindre avec les diurétiques thiazidiques, mais pas suffisamment pour empêcher l'usage de ces agents.	Surveiller le patient et envisager de modifier la dose, au besoin.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram et la sertraline)	T, C	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la classe des curares, p.ex. le tubocurarine	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants non dépolarisants tels que les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la concentration sérique de topiramate.	Surveiller les concentrations sériques de potassium et de topiramate. Utiliser des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate, au besoin.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Warfarine	EC	L'administration d'une dose unquotidienne de 16 mg de candésartan cilexétel, à l'état d'équilibre, n'a produit aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick chez des sujets stabilisés avec de la warfarine.	
Autres	EC	Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été rapportée avec le glyburide, la nifédipine ou les contraceptifs oraux lorsque ces agents étaient administrés en concomitance avec le candésartan cilexétel à des volontaires sains.	

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; ECR = étude de cohorte rétrospective; T = données théoriques

Interactions médicament-aliment

AURO-CANDESARTAN HCT se prend avec ou sans aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie d'AURO-CANDESARTAN HCT (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) doit être individualisée. L'association fixe n'est pas destinée au traitement initial de l'hypertension. La dose d'AURO-CANDESARTAN HCT doit être déterminée d'après l'ajustement posologique de chacun des composants.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Une fois la tension artérielle du patient stabilisée avec les composants individuels, on pourra passer à un comprimé AURO-CANDESARTAN HCT à 16 mg/12,5 mg, à 32 mg/12,5 mg ou à 32 mg/25 mg une fois par jour si les doses qui ont servi à stabiliser le patient sont les mêmes que celles de l'association fixe (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Avant d'entreprendre le traitement, il faut prendre en considération les traitements antihypertensifs récents, le degré d'hypertension, la restriction sodée et d'autres facteurs cliniques pertinents.

AURO-CANDESARTAN HCT doit être administré une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments.

Le candésartan cilexétel en monothérapie

La dose initiale recommandée de candésartan cilexétel est de 16 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes totales de candésartan cilexétel devraient varier entre 8 et 32 mg. Les doses supérieures à 32 mg n'ont pas semblé avoir un plus grand effet sur la réduction de la tension artérielle, et l'expérience avec de telles doses est relativement minime. L'effet antihypertensif

est presque complet après 2 semaines de traitement, et la réduction maximale de la tension artérielle est généralement obtenue après 4 semaines. Chez les patients dont le volume intravasculaire est peut-être réduit (p. ex. patients traités avec des diurétiques, surtout les insuffisants rénaux), il faut envisager l'administration d'une dose plus faible. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec le candésartan cilexétil en monothérapie, on peut ajouter un diurétique thiazidique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Diurétiques).

Traitement diurétique concomitant

Chez les patients qui prennent des diurétiques, il faut entreprendre un traitement par le candésartan cilexétil avec prudence, vu que ces patients peuvent présenter une carence volumique et donc être plus susceptibles de présenter de l'hypotension après le début d'un traitement antihypertensif additionnel.

Si possible, il faut interrompre la prise de tous les diurétiques 2 ou 3 jours avant le début du traitement avec le candésartan cilexétil, afin de réduire la possibilité d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hypotension). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement aux diurétiques, il faut administrer le candésartan cilexétil avec circonspection et surveiller étroitement la tension artérielle. La dose devra ensuite être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient.

En règle générale, le traitement concomitant par un diurétique n'est pas nécessaire lorsqu'AURO-CANDESARTAN HCT est utilisé.

Considérations posologiques auprès des populations spéciales

Insuffisance hépatique

Patients présentant une insuffisance hépatique : Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une maladie hépatique chronique légère à modérée.

AURO-CANDESARTAN HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (c.-à-d. $Cl_{\text{créat}}$ entre 30 et 80 mL/min/1,73 m² de surface corporelle).

AURO-CANDESARTAN HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ($Cl_{\text{créat}} < 30$ mL/min/1,73 m² de surface corporelle) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique d'AURO-CANDESARTAN HCT n'est requis chez les patients âgés. Il ne faut cependant pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées et, par conséquent, la prudence est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'AURO-CANDESARTAN HCT chez les enfants restent à établir.

AURO-CANDESARTAN HCT est contre-indiqué chez les enfants âgés de < 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose d'AURO-CANDESARTAN HCT et s'en rend compte moins de 12 heures après, il doit prendre la dose le plus tôt possible et revenir ensuite à l'horaire régulier. Mais s'il s'est écoulé plus de 12 heures quand le patient se rend compte qu'il a oublié une dose, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais attendre jusqu'à l'heure prévue pour la prochaine dose.

Il ne faut jamais prendre une double dose d'AURO-CANDESARTAN HCT pour compenser les doses oubliées.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On ne dispose d'aucune donnée spécifique sur le surdosage avec l'association candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide. On peut entreprendre un traitement symptomatique et de soutien.

Candésartan cilexétile

Les données sur le surdosage par le candésartan cilexétile chez l'humain sont limitées. Les manifestations les plus probables du surdosage sont l'hypotension, les étourdissements et la tachycardie; une bradycardie peut apparaître suite à la stimulation du réflexe parasympathique (vagale). On peut également observer de la soif, des arythmies ventriculaires, une sédation/altération de l'état de conscience et des crampes musculaires. Si une hypotension symptomatique apparaît, il faut entreprendre un traitement de soutien et surveiller les signes vitaux. On doit placer le patient en position couchée, les jambes surélevées. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, on augmentera le volume plasmatique par la perfusion d'une solution isotonique salée, par exemple. Il est également possible d'administrer des médicaments sympathomimétiques si les mesures décrites ci-dessus se révèlent inadéquates. On a noté dans les rapports de cas sur le surdosage (≤ 672 mg de candésartan cilexétile) que les patients s'étaient bien rétablis.

Le candésartan cilexétile n'est pas éliminé du plasma lors de l'hémodialyse.

Hydrochlorothiazide

Les symptômes de surdosage les plus souvent observés avec l'hydrochlorothiazide sont ceux qui sont causés par la perte d'électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si on a aussi administré des digitaliques, l'hypokaliémie risque d'accentuer les arythmies cardiaques. La quantité d'hydrochlorothiazide

éliminée par l'hémodialyse n'a pas été déterminée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide combine l'action du candésartan cilexétel, un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, à celle d'un diurétique thiazidique, soit l'hydrochlorothiazide.

Candésartan cilexétel

Le candésartan cilexétel s'oppose à l'angiotensine II en bloquant le récepteur de type 1 (AT₁) de l'angiotensine. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du SRAA; ses effets incluent la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption sodique par le rein.

Le candésartan cilexétel, un promédicament, est rapidement converti en sa forme active, le candésartan, pendant son absorption à partir du tube digestif.

Le candésartan inhibe la vasoconstriction et la sécrétion de l'aldostérone produites par l'angiotensine II en empêchant de façon sélective la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT₁ dans plusieurs tissus, comme le muscle lisse vasculaire et la glande surrénale. Son action est donc indépendante des voies de formation de l'angiotensine II. On trouve aussi des récepteurs AT₂ dans beaucoup de tissus, mais on ne leur connaît jusqu'à présent aucun rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. Le candésartan a une affinité beaucoup plus grande (> 10 000 fois) pour les récepteurs AT₁ que pour les récepteurs AT₂. Le lien solide entre le candésartan et le récepteur AT₁ est le résultat de sa forte liaison avec le récepteur et de sa lente dissociation de celui-ci.

Le candésartan n'inhibe pas l'ECA, aussi appelée kininase II, enzyme qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et entraîne la dégradation de la bradykinine. Il ne se lie pas non plus aux autres récepteurs d'hormones ni aux canaux ioniques reconnus comme importants dans la régulation cardiovasculaire, et ne les bloque pas.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un agent diurétique et antihypertensif qui entrave la réabsorption des électrolytes dans les tubules rénaux. Il inhibe la réabsorption active du sodium principalement dans les tubes distaux et favorise l'excrétion de sodium, de chlorure et d'eau. L'excrétion rénale du potassium et du magnésium augmente en proportion avec la dose, tandis que le calcium est réabsorbé dans une plus grande mesure. Bien que l'hydrochlorothiazide soit principalement un agent salidiurétique, des études *in vitro* ont démontré qu'il exerce une action inhibitrice sur l'anhydrase carbonique, action qui semble relativement spécifique pour le mécanisme rénal de réabsorption tubulaire. Sa concentration dans les érythrocytes ou le cerveau ne semble pas suffisante pour y entraver l'activité de l'anhydrase carbonique dans ces tissus.

L'hydrochlorothiazide est utile pour le traitement de l'hypertension. Il peut être administré seul ou comme adjuvant à d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'influe pas sur la

tension artérielle normale.

Pharmacodynamique

Candésartan cilexétel

Le candésartan inhibe les effets vasopresseurs de l'angiotensine II en perfusion de façon proportionnelle à la dose. Après l'administration unique quotidienne pendant une semaine de 8 mg de candésartan cilexétel, l'effet vasopresseur était inhibé d'environ 90 % au moment du pic (4 à 8 heures après la prise du médicament), et toujours d'environ 50 % après 24 heures. Les concentrations plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II, et l'activité plasmatique de la rénine ont augmenté de façon proportionnelle à la dose après une administration unique et des administrations répétées de candésartan cilexétel à des sujets sains et à des patients hypertendus. On a observé une baisse des concentrations plasmatiques de l'aldostérone après l'administration de 32 mg de candésartan cilexétel à des patients hypertendus.

Hydrochlorothiazide

L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste environ 2 heures après l'administration orale et atteint son maximum après 4 heures environ. Il dure de 6 à 12 heures.

Pharmacocinétique

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

Candésartan cilexétel

Absorption : Après l'administration orale du candésartan cilexétel sous forme de comprimé, la biodisponibilité absolue du candésartan est évaluée à environ 15 %. La concentration sérique maximale (C_{max}) est atteinte 3 à 4 h après l'absorption du comprimé. La présence d'aliments dans le tube digestif n'influence pas la biodisponibilité du candésartan après l'administration du candésartan cilexétel.

Distribution : Le volume de distribution du candésartan est de 0,13 L/kg. Le candésartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 99 %) et ne pénètre pas les globules rouges. La liaison aux protéines est constante à des concentrations plasmatiques de candésartan de loin supérieures aux valeurs atteintes avec les doses recommandées. Chez le rat, il a été prouvé que le candésartan traverse la barrière hématoencéphalique. Il a également été démontré, toujours chez le rat, que le candésartan traverse la barrière placentaire et est absorbé par le fœtus.

Métabolisme : Le candésartan cilexétel est rapidement et entièrement bioactivé en candésartan par hydrolyse d'un groupement ester pendant son absorption dans le tube digestif. Il subit un léger métabolisme dans le foie (O-dééthylation) qui le transforme en métabolite inactif. Des études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 participe à la biotransformation du candésartan en son métabolite inactif. Selon les données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4 du cytochrome P450.

Élimination : La clairance plasmatique totale du candésartan est de 0,37 mL/min/kg, avec une

clairance rénale de 0,19 mL/min/kg. Le candésartan est principalement excrété intact dans l'urine et les fèces (dans la bile). Lorsque le candésartan cilexétel est administré par voie orale, environ 26 % de la dose est excrétée sous forme de candésartan dans l'urine. Après une dose orale de candésartan marquée au ^{14}C , approximativement 33 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine, et à peu près 67 % dans les fèces. Après une dose intraveineuse (i.v.) de candésartan marqué au ^{14}C , environ 59 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 36 % dans les fèces. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du candésartan. La demi-vie d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan administré par voie orale à des doses ≤ 32 mg sont linéaires, que ce soit une administration unique ou après des prises répétées. Il n'y a aucune accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif après des administrations unquotidiennes répétées.

Hydrochlorothiazide

Absorption : L'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement dans le tube digestif et sa biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. La prise concomitante d'aliments augmente l'absorption d'environ 15 %.

Distribution : La biodisponibilité peut diminuer chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et d'œdème prononcé. La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est d'environ 60 %. Le volume de distribution apparent est approximativement de 0,8 L/kg.

Élimination : L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé et est excrété presque entièrement sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie ($t_{1/2}$) terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Quelque 70 % de la dose orale est éliminée dans l'urine dans les 48 heures qui suivent la prise du médicament. La demi-vie de l'hydrochlorothiazide demeure la même (8 heures) après l'administration de candésartan cilexétel en association. Comparativement à la monothérapie, l'hydrochlorothiazide ne s'accumule pas après des doses répétées du traitement d'association.

La $t_{1/2}$ terminale de l'hydrochlorothiazide est plus longue chez les personnes âgées et les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque chronique.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais non la barrière hématoencéphalique, et passe dans le lait maternel.

Cas particuliers

Personnes âgées : La concentration plasmatique de candésartan était plus élevée chez les personnes âgées (≥ 65 ans) (la C_{max} était plus élevée d'environ 50 %, et l'aire sous la courbe [ASC], d'environ 80 %) par rapport à des sujets plus jeunes ayant reçu la même dose. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan étaient linéaires chez les personnes âgées, et il n'y a pas eu d'accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif chez ces sujets après des administrations unquotidiennes répétées.

Sexe : Aucune différence liée au sexe n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques du candésartan.

Insuffisance hépatique :

Insuffisance hépatique légère à modérée : On a noté une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du candésartan. Il n'y a eu aucune accumulation de médicament dans le plasma chez ces patients.

Insuffisance hépatique modérée à grave : Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC ont augmenté jusqu'à 5 fois dans un petit groupe de patients, après la prise d'une dose unique de 16 mg de candésartan (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale :

Insuffisance rénale légère à modérée ($Cl_{créat}$ 31-60 mL/min/1,73 m²) : La C_{max} et l'ASC du candésartan ont augmenté de 40 à 60 % et de 50 à 90 %, respectivement, pendant des administrations répétées, mais la $t_{1/2}$ n'a pas changé, en comparaison avec des patients dont la fonction rénale était normale ($Cl_{créat} > 60$ mL/min/1,73 m²). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée.

Insuffisance rénale grave ($Cl_{créat}$ 15-30 mL/min/1,73 m²) : Les hausses de la C_{max} et de l'ASC ont été de 40 à 60 % et de 110 %, respectivement. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan a à peu près doublé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave et ces changements ont entraîné une certaine accumulation dans le plasma.

Patients sous hémodialyse : La pharmacocinétique du candésartan a été semblable à celle observée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Garder à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Protéger de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique	Comprimés		
Dosage	16 mg/12,5 mg	32 mg/12,5 mg	32 mg/25 mg
Description	Comprimés de couleur rose, non enrobés, en forme de capsule, ils portent l'inscription gravée 'J' et '05', séparée par une rainure d'un côté et uniquement une rainure de l'autre.	Comprimés ovales, de couleur jaune, non enrobés, ils portent l'inscription gravée 'J' et '07', séparée par une rainure d'un côté et uniquement une rainure de l'autre.	Comprimés ovales, de couleur rose, non enrobés, ils portent l'inscription gravée 'J' et '15', séparée par une rainure d'un côté et uniquement une rainure de l'autre.
Composition	Chaque comprimé contient du candésartan cilexétil et de l'hydrochlorothiazide : 16 mg/12,5 mg.	Chaque comprimé contient du candésartan cilexétil et de l'hydrochlorothiazide : 32 mg/12,5 mg.	Chaque comprimé contient du candésartan cilexétil et de l'hydrochlorothiazide : 32 mg/25 mg.
	Ingrédients non médicinaux : Lactose monohydrate, hydroxypropylcellulose, croscarmellose calcique, aluminométasilicate de magnésium type 1A, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (16 mg / 12.5 mg & 32 mg / 25 mg seulement), propylène glycol et stéarate de magnésium.		
Conditionnement	Disponibles en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons PEHD de 30, 100 et 500 comprimés.	Disponibles en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés.	Disponibles en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons en PEHD de 30, 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune des substances médicamenteuses :

candésartan cilexétil

+

hydrochlorothiazide

Nom chimique :

(±)-1-(Cyclohexyloxy-carbonyloxy)éthyl-2-éthoxy-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

+

6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide

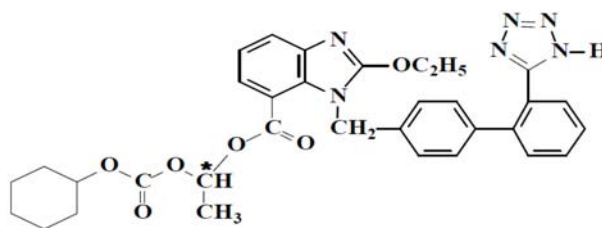
1,1-dioxide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{33}H_{34}N_6O_6 + C_7H_8ClN_3O_4S_2$

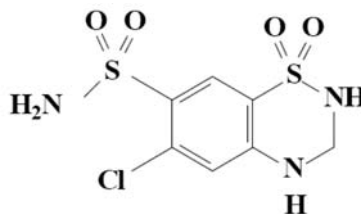
610,67 g/ mole + 297,7 g/mole

Formule développée :



* asymmetric centre

+



Propriétés physicochimiques :

Description :

Le candésartan cilexétil est une poudre blanche ou presque blanche. Le candésartan cilexétil est pratiquement insoluble dans l'eau, aisément soluble dans le chlorure de méthylène et légèrement soluble dans l'éthanol anhydre.

L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche ou presque blanche. L'hydrochlorothiazide est très légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et très peu soluble dans l'alcool. Il est soluble dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 41 volontaires masculins sains et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés AURO-CANDESARTAN HCT (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) dosés à 32 mg /12,5mg (à l'étude) d'Aurobindo Pharma Limited, Inde, fabriqués pour Auro Pharma Inc., à celle des comprimés d'Atacand^{MD} Plus (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) dosés à 32 mg/12,5mg (référence) d'AstraZeneca Canada Inc.

Résumé des données de biodisponibilité comparée

Candésartan				
(1 x 32 mg candésartan cilexétel/12,5 mg hydrochlorothiazide)				
À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90% [#]
ASC _{0-t} (h.ng/mL)	2808,8 2904,5 (26,9)	3036,9 3270,9 (36,8)	92,5	85,8-99,7
ASC ₁ (h.ng/mL)	2911,9 3010,1 (26,8)	3124,5 3369,6 (37,2)	93,2	86,2-100,8
C _{max} (ng/mL)	250,8 262,5 (30,4)	280,8 298,8 (33,9)	89,3	82,1-97,1
T _{max} [§] (h)	4,5 (2,3-6,0)	4,0 (2,0-6,0)		
T _{1/2} [§] (h)	9,7 (39,4)	9,1 (31,4)		

*Comprimés AURO-CANDESARTAN HCT (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/12,5 mg, par Auro Pharma Inc.

† Comprimés Atacand^{MD} Plus (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/12,5 mg, fabriqués par AstraZeneca Canada Inc., ont été achetés au Canada.

§Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Résumé des données de biodisponibilité comparée

Hydrochlorothiazide				
(1 x 32 mg candésartan cilexétile/ 12,5 mg hydrochlorothiazide)				
À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance à 90% #
ASC _{0-t} (h.ng/mL)	662,3 687,6 (26,6)	664,2 696,0 (28,6)	99,7	95,2-104,5
ASC ₁ (h.ng/mL)	703,5 726,6 (25,2)	698,6 725,2 (26,2)	100,7	96,5-105,1
C _{max} (ng/mL)	93,1 96,7 (26,6)	97,0 102,2 (33,6)	96,1	90,1-102,4
T _{max} § (h)	2,0 (1,0-4,5)	2,3 (1,0-4,5)		
T _{1/2} § (h)	8,7 (25,2)	8,9 (20,6)		

* Comprimés AURO-CANDESARTAN HCT (candésartan cilexétile et hydrochlorothiazide) à 32 mg/12,5 mg, par Auro Pharma Inc.

† Comprimés Atacand^{MD} Plus (candésartan cilexétile et hydrochlorothiazide) à 32 mg/12,5 mg, fabriqués par AstraZeneca Canada Inc., ont été achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 43 volontaires masculins sains et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés AURO-CANDESARTAN HCT (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) dosés à 32 mg /25 mg (à l'étude) d'Aurobindo Pharma Limited, Inde, fabriqués pour Auro Pharma Inc., à celle des comprimés Atacand^{MD} Plus (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) dosés à 32 mg/25 mg (référence) d'AstraZeneca Canada Inc.

Résumé des données de biodisponibilité comparée

Candésartan				
(1 x 32 mg candésartan cilexétel/25 mg hydrochlorothiazide)				
À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90% [#]
ASC _{0-t} (h.ng/mL)	2690,7 2831,0 (32,0)	3014,5 3190,9 (34,1)	89,3	81,5-97,7
ASC ₁ (h.ng/mL)	2775,2 2910,7 (31,0)	3084,5 3263,3 (33,9)	90,0	82,3-98,4
C _{max} (ng/mL)	233,1 249,7 (36,4)	262,2 277,4 (34,8)	88,9	80,6-98,0
T _{max} [§] (h)	4,5 (2,0-8,0)	4,5 (2,0-8,0)		
T _{1/2} [§] (h)	9,2 (26,4)	8,5 (19,6)		

*Comprimés AURO-CANDESARTAN HCT (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg, par Auro Pharma Inc.

† Comprimés Atacand[®] Plus (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg, fabriqués par AstraZeneca Canada Inc., ont été achetés au Canada.

[§]Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

[§]Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Résumé des données de biodisponibilité comparée

Hydrochlorothiazide				
(1 x 32 mg candésartan cilexétel/25 mg hydrochlorothiazide)				
À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance à 90% #
ASC _{0-t} (h.ng/mL)	1434,0 1475,1 (25,3)	1389,0 1428,1 (25,0)	103,2	98,3-108,4
ASC ₁ (h.ng/mL)	1483,0 1523,6 (25,0)	1435,0 1474,0 (24,6)	103,3	98,6-108,4
C _{max} (ng/mL)	198,3 203,7 (25,2)	195,1 200,7 (26,3)	101,6	95,6-108,0
T _{max} § (h)	2,0 (0,7-4,5)	1,7 (0,7-4,5)		
T _{1/2} § (h)	9,7 (13,0)	9,7 (13,0)		

*Comprimés AURO-CANDESARTAN HCT (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg, par Auro Pharma Inc.

† Comprimés Atacand^{MD} Plus (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg, fabriqués par AstraZeneca Canada Inc., ont été achetés au Canada.

§Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Candésartan cilexétel

Dans l'hypertension, le candésartan cilexétel a entraîné une réduction de la tension artérielle (TA) proportionnelle à la dose. La résistance périphérique générale a été réduite, alors que la fréquence cardiaque, le volume systolique et le débit cardiaque n'étaient pas changés de façon significative. On n'a observé aucune hypotension liée à la première dose pendant les essais cliniques contrôlés avec le candésartan cilexétel.

L'effet antihypertensif observé était à peu près complet dans les 2 semaines qui ont suivi le début du traitement, et complet après 4 semaines. La posologie unique quotidienne a permis de maintenir l'effet antihypertensif pendant 24 heures, et les rapports creux/pic de l'effet antihypertensif étaient généralement supérieurs à 80 %. Lorsqu'on l'a ajouté à de l'hydrochlorothiazide, le candésartan cilexétel a produit un effet antihypertensif additionnel.

L'effet antihypertensif s'est révélé semblable chez les hommes et les femmes et chez les patients ayant < 65 et ≥ 65 ans. Le candésartan a réduit la TA de façon efficace peu importe la race, même si l'effet était légèrement inférieur chez les Noirs (une population affichant généralement de faibles taux de rénine) par rapport aux Blancs.

Dans des études à long terme d'une durée ≤ 1 an, l'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétil s'est maintenue, et aucun effet rebond n'a été observé après un arrêt brusque du traitement.

Le candésartan cilexétil a aussi réduit l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension et de microalbuminurie. Dans une étude de 12 semaines menée auprès de 161 patients atteints d'hypertension légère et de diabète de type 2, le candésartan cilexétil à des doses de 8 mg et de 16 mg n'a eu aucun effet sur l'HbA_{1c} moyenne.

Comparaison

L'efficacité antihypertensive du candésartan et celle du losartan potassique ont été comparées à leur dose unique quotidienne maximale approuvée respective, soit 32 mg et 100 mg, chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée. Le candésartan cilexétil a réduit en moyenne la tension artérielle systolique et diastolique de 2 à 3 mm Hg de plus que le losartan potassique lorsque les mesures étaient prises pendant les pics ou les creux. Les deux agents ont été bien tolérés.

Candésartancilexétil/hydrochlorothiazide

Le candésartan cilexétil et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertensifs additifs. Après l'administration d'une dose unique de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide à des patients hypertendus, l'effet antihypertensif débute généralement en moins de 2 heures. En traitement continu, la réduction de la tension artérielle est en grande partie atteinte dans les 4 semaines et est maintenue pendant le traitement prolongé. Le candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide administré une fois par jour, procure une réduction de la tension artérielle efficace, uniforme et proportionnelle à la dose pendant 24 heures, sans grande différence entre les pics et les creux pendant l'intervalle posologique et sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'indication d'hypotension grave ou exagérée liée à la première dose ou d'effet rebond après l'arrêt du traitement.

Des études randomisées, contrôlées par placebo, menées avec l'association de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg ou à 32 mg/25 mg à prise unique quotidienne, ont démontré une baisse proportionnelle à la dose de la tension artérielle avec le candésartan cilexétil/ hydrochlorothiazide. L'association a entraîné un effet statistiquement significatif, supérieur à la prise de candésartan cilexétil ou d'hydrochlorothiazide en monothérapie. La proportion de patients dont la tension artérielle a été maîtrisée était plus élevée et l'effet de l'association était proportionnel à la dose.

L'efficacité de l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide ne varie pas, quel que soit l'âge ou le sexe des patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Dans une étude *in vitro* sur le dosage, l'hydrochlorothiazide à 10^{-5} M n'a pas compromis

l'inhibition par le candésartan de la liaison de l'angiotensine II [¹²⁵I] à son récepteur.

L'hydrochlorothiazide à 10 mg/kg/jour n'a eu aucun effet sur la tension artérielle chez les rats génétiquement hypertendus conscients. Par synergie, l'hydrochlorothiazide associé à 0,1 ou à 1 mg/kg du candésartan cilexétel a intensifié la réduction de la tension artérielle produite par le candésartan cilexétel.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 4 Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèces	Sexe	Valeurs de DL ₅₀ (mg/kg)
Gavage oral	Rat	Mâle	> 2000 pour candésartan cilexétel et
		Femelle	> 1000 pour HCTZ

Toxicité chronique

Le potentiel de toxicité du candésartan cilexétel a été étudié dans une série d'essais sur la toxicité après l'administration orale de doses répétées pendant une période ≤ 13 semaines chez le rat et le chien. On a conclu que le niveau posologique « sans effet toxique » pour l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide était de 1/10 mg/kg/jour chez le rat.

Tableau 5 Toxicité après administration répétée de doses orales

Espèce/ souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'adminis- tration	Dose quotidienne de candésartan cilexétil/HCTZ (mg/kg)	Résultats
Rat / Fischer 344/DuCrj	10M + 10F	4 semaines alimentaire	0/0 0/10 300/0 3/10 30/10 300/10	Aucune mort et aucune anomalie liée au traitement dans les signes cliniques, la chimie urinaire ou la pathologie macroscopique, ou après une analyse d'urine ou une ophtalmoscopie. Diminution du poids corporel, de la prise d'aliments, du poids du cœur et de l'osmolalité et augmentation de la fréquence des basophiles dans les tubules rénaux, de l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires pour les GR 300/0 et 300/10. Les GR 300/0, 30/10 et 300/10 ont connu une augmentation du volume urinaire, de la prise d'eau, de l'azote uréique, du cholestérol total, une atrophie de la zone glomérulée et une réduction de l'osmolalité, des érythrocytes, des concentrations d'hématocrite et d'hémoglobine et des triglycérides. Dans les GR 30/10 et 300/10, il y a eu une hausse de la créatinine, de l'ALP, de la LAP et du phosphore inorganique. M dans GR 300/0 et 30/10 ont eu une augmentation du potassium, ainsi que M et F dans GR 300/10, F dans GR 3/10 ont eu une augmentation de la diurèse, de la prise d'eau, de l'ALP, de la LAP et une atrophie de la zone glomérulée. F dans GR 0/10 et 3/10 ont eu une baisse du chlorure.
Rat / Fischer 344/DuCrj	10M + 10F	13 semaines alimentaire	0/0 1/10 10/10 100/10	Aucune mort ni aucun signe d'anomalie. Aucune interaction toxicinétique entre le candésartan cilexétil et l'HCTZ. Les GR 10/10 et 100/10 ont connu une hausse des basophiles dans les tubules rénaux, de la calcification des papilles rénales, de l'azotémie sanguine, du phosphore inorganique et baisse du calcium, des globules rouges protéiniques totaux, de l'hémoglobine et des hématocrites. Le GR 100/10 a connu une atrophie de la zone glomérulée, des cylindres urinaires, des taches blanches aux reins, et une augmentation de la créatinine et du volume corpusculaire.
Rat / Fischer 344/DuCrj	10M + 10F	13 semaines alimentaire	0/0 0/30 100/0 100/30	Aucune mort ni aucun signe anormal. On a observé des effets toxiques dans GR 100/30 comprenant des basophiles dans les tubules rénaux et l'érosion/la régénération de l'estomac. Il y a eu une diminution du poids corporel, de l'osmolalité urinaire et un accroissement de la prise d'eau, du volume urinaire, de l'azote uréique sérique et des changements pathologiques susmentionnés avec l'administration concomitante. Le GR 100/30 a eu une augmentation de la créatinine sérique et du phosphore inorganique ainsi qu'un raccourcissement du temps de prothrombine et du temps de céphaline activée.

Espèce/ souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'adminis- tration	Dose quotidienne de candésartan cilexétel/HCTZ (mg/kg)	Résultats
Beagle	3M + 3F	4 semaines alimentaire	0/0 0/10 4/0 20/0 100/0 4/10 20/10 100/10	2 mâles ont été sacrifiés après la 11 ^e et la 24 ^e dose et 3 femelles sont mortes : 2 après la 10 ^e dose et 1 après la 14 ^e dose dans GR 100/10 (N = 6) en raison d'une baisse de l'activité locomotrice, du manque d'aliments et une hausse des concentrations plasmatiques d'azote uréique et de créatinine. On a noté : accroissement de la régénération des tubules rénaux, hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, érosion ou ulcères dans l'estomac chez la plupart des animaux du GR 100/10 et chez certains animaux du GR 20/10. Parmi les autres anomalies observées dans divers groupes autres que le groupe témoin, il y avait : diminution de l'osmolalité, des réticulocytes, du chlorure et du potassium et augmentation de l'azote uréique, du calcium, du potassium inorganique, de la créatinine, des érythrocytes, des hématocrites et de l'hémoglobine.
Beagle	3M + 3F	13 semaines alimentaire	0/0 0,8/10 4/10 20/10	2 femelles ont été sacrifiées après la 31 ^e et la 38 ^e dose dans le GR 20/10 en raison d'une réduction des mouvements et de la prise d'aliments, de l'hypothermie, de la pâleur des muqueuses conjonctivale et orale et de la constipation. Ces femelles avaient eu une hausse de l'azotémie sérique, de la créatinine, des phosphates inorganiques et une baisse du sodium et du chlorure. Leurs reins avaient une dilatation des tubules, une régénération grave des tubules rénaux, de l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, de la vacuolisation et de la calcification des papilles. L'estomac avait des érosions, une hémorragie, une calcification de la muqueuse et une atrophie démontrée des glandes. Baisse de la pression osmotique urinaire dans GR 20/10 et femelles des GR 0,8/10 et 4/10 et augmentation des concentrations de sodium chez ces femelles. Tous les autres animaux sacrifiés au moment prévu ne présentaient aucun changement lié au traitement, sauf les changements histologiques aux reins.
Beagle	3M + 3F	13 semaines alimentaire	0/0 4/0 0/30 4/30	Aucune mort liée au traitement ni aucun signe ou symptôme de toxicité grave chez aucun des animaux. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires s'est produite chez les animaux ayant pris les doses suivantes : 4/0 et 4/30. On a observé des cas d'augmentation du volume urinaire et de baisse du potassium sérique chez les GR 0/30 et 4/30.

Études sur la reproduction et le développement

Des études de reproduction ont été effectuées chez les rats, les souris et les lapins. Chez les rats, on a noté des effets sur le poids corporel de la mère et sur celui du fœtus à 100/10 mg/kg/jour, ainsi qu'un effet mineur sur le squelette des fœtus à 30/10 mg/kg/jour avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide. Le niveau posologique sans effet indésirable observé chez les rats était de 10/10 mg/kg avec cette même association. La toxicité chez la mère était semblable après la monothérapie et le traitement d'association. Chez les souris, aucun effet sur la mère ni le fœtus n'a été observé à des doses allant jusqu'à 1000/10 mg/kg/jour. Chez les lapins, on a observé une toxicité chez la mère suivie d'une perte du fœtus et de la mort à des doses partant de 1/10 mg/kg. L'ajout de l'hydrochlorothiazide n'a pas changé de façon significative les résultats des études sur le développement fœtal chez aucune des trois espèces étudiées.

Effets sur le développement des reins

Les études chez les animaux avec le candésartan cilexétel ont révélé des lésions fœtales tardives et néonatales dans le rein. On croit que ce mécanisme est déclenché par médiation pharmacologique en raison des effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le SRAA joue un rôle crucial dans le développement des reins. Il a été démontré que l'inhibition du SRAA menait à un développement anormal des reins chez de très jeunes souris. L'administration de médicaments qui agissent directement sur le SRAA, tels que le candésartan cilexétel, peut altérer le développement normal des reins. Par conséquent, AURO-CANDESARTAN HCT est contre-indiqué chez les enfants âgés de < 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pouvoir mutagène

Le mélange 1:2 du candésartan cilexétel et de l'hydrochlorothiazide n'a pas produit d'activité génotoxique dans des études *in vitro* sur les bactéries et des études *in vivo*. Ces études ont montré que le candésartan cilexétel n'avait pas d'effet mutagène synergique lorsqu'il est administré avec de l'hydrochlorothiazide. En tenant compte de toutes les études menées sur les composants et leur association, on conclut que la probabilité que l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide soit génotoxique chez l'humain est extrêmement faible.

Pouvoir carcinogène

Aucune étude sur le pouvoir carcinogène n'a été menée avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Candésartan cilexétel

Le pouvoir cancérigène du candésartan cilexétel a été étudié chez le rat après l'administration à même l'alimentation pendant 24 mois à des doses de 100, de 300 et de 1000 mg/kg/jour (50 mâles et 50 femelles par groupe). Aucune modification du profil tumoral n'a été observée.

Une étude de 2 ans où le candésartan cilexétel était administré par gavage oral chez la souris a été menée avec des doses quotidiennes de 3, de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour. Aucune modification n'a été notée dans le profil tumoral.

Il n'y a pas de données probantes à l'effet que le candésartan cilexétel soit carcinogène.

Hydrochlorothiazide

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a été associé à des signes

ncohérents d'activité carcinogène chez les rats et les souris, ainsi qu'à des signes contradictoires d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée et de phéochromocytome surrénalien dans une étude menée chez le rat, mais pas dans une autre.

Les données actuelles sont insuffisantes pour tirer une conclusion claire quant à l'effet carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez l'animal.

Le pouvoir mutagène a été évalué dans une série d'épreuves in vitro et in vivo. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus in vitro, toutes les études in vivo ont donné des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide a favorisé la formation de dimères de pyrimidine induite par les UVA in vitro et dans la peau de souris déficientes en réparation après un traitement oral. Il a donc été conclu que, bien qu'il n'existe aucun pouvoir mutagène pertinent in vivo, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme de photosensibilisation pourrait être associé à un risque accru de cancer de la peau non mélanique.

BIBLIOGRAPHIE

Bell TP, DeQuattro V, Lasseter KC, Ruff D, Hardison JD, Cushing D, Kezer AE, Michelson EL. Effective dose range of candesartan cilexetil for systemic hypertension. *Am J of Cardiology* 1999; 83: 272-275.

Bönnner G for the Multicentre Study Group.
Antihypertensive efficacy and tolerability of candesartan–hydrochlorothiazide 32 mg / 12.5 mg and 32 mg / 25 mg in patients not optimally controlled with candesartan monotherapy. *Blood Pressure* 2008; 17 (Suppl 2): 22–30.

Delacrétaz E, Nussberger J, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR.
Characterization of the angiotensin II receptor antagonist TCV-116 in healthy volunteers. *Hypertension* 1995; 25: 14-21.

Edes I, for the Multicentre Study Group.
Combination therapy with candesartan cilexetil 32 mg and hydrochlorothiazide 25 mg provides the full additive antihypertensive effect of the components. A randomized, double-blind, parallel-group study in primary care. *Clin Drug Invest* 2009;29(5):293-304.

Malerczyk C, Fuchs B, Belz GG, Roll S, Butzer R, Breithaupt-Grogler, Herrmann V, Magin SG, Högemann A, Voith B, Mutschler E.
Angiotensin II antagonism and plasma radioreceptor-kinetics of candesartan in man. *Br J of Clin Pharmacol* 1998; 45: 567-573.

Oparil S, Levine JH, Zuschke CA, Gradman AH, Ripley E, Jones DW, Hardison JD, Cushing DJ, Prasad R, Michelson EL. Effects of candesartan cilexetil in patients with severe systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 289-293.

Papademetriou V, Reif M, Henry D, Neutel JM, Levine JH, Hardison D et al. Combination therapy with candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide in patients with systemic hypertension. *J Clin Hypertens* 2000; 2: 2-8.

Philipp T, Letzel H, Arens H-J.
Dose-finding study of candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J of Hum Hypertension* 1997; 11 (suppl 2): S67-S68.

Plouin PF.
Combination therapy with candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide in patients unresponsive to low-dose hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertension* 1997; 11(suppl 2): S65–S66.

Monographie de produit, ^{Pr}ATACAND® PLUS, AstraZeneca Canada Inc., Numéro de contrôle : 224589; Date de révision : le 26 juin 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**Pr AURO-CANDESARTAN HCT****(Comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide)
16 mg/12,5 mg; 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg**

Avant de commencer à prendre AURO-CANDESARTAN HCT et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, lisez cette notice attentivement. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AURO-CANDESARTAN HCT. Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien au sujet de votre maladie et de votre traitement et pour leur demander s'il existe de nouveaux renseignements sur AURO-CANDESARTAN HCT.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

AURO-CANDESARTAN HCT abaisse la tension artérielle élevée (hypertension).

Les effets de ce médicament :

AURO-CANDESARTAN HCT est une association de deux médicaments, le candésartan cilexétel et l'hydrochlorothiazide.

- Le candésartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît un ARA au nom de son ingrédient médicinal, qui finit par «-SARTAN». Il abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique ou « pilule qui élimine l'eau ». Il augmente la quantité d'urine et contribue ainsi à abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais aide plutôt à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre AURO-CANDESARTAN HCT régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas AURO-CANDESARTAN HCT :

- Si vous êtes allergique au candésartan cilexétel, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient non médicinal de la préparation.
- Si vous souffrez d'une grave maladie du foie.
- Si vous souffrez d'une grave maladie des reins.
- Si vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfamides (sulfas); pour la plupart d'entre eux, le nom de leur ingrédient médicinal finit par « MIDE ».
- Si vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et que vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins.
- Si vous avez eu une réaction allergique (œdème de

Quincke) à tout ARA (tout médicament de la même classe que candésartan cilexétel). Cette réaction se manifeste par l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est arrivé.

- Si vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre AURO-CANDESARTAN HCT pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même entraîner son décès.
- Si vous allaitez. AURO-CANDESARTAN HCT passe dans le lait maternel.
- Si l'enfant est âgé de moins d'un an.
- Si vous êtes atteint de la goutte.
- Si vous avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - syndrome de malabsorption du glucose-galactose étant donné que le lactose est un ingrédient non médicinal d'AURO-CANDESARTAN HCT.

L'ingrédient médicinal est :

Candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide

Les ingrédients non médicinaux sont :

Lactose monohydrate, hydroxypropylcellulose, croscarmellose calcique, aluminométasilicate de magnésium type 1A, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (16 mg / 12,5 mg & 32 mg / 25 mg seulement), propylène glycol et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Les comprimés sont offerts en trois concentrations :
candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide : 16 mg / 12,5 mg
candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide : 32 mg / 12,5 mg
candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide : 32 mg / 25 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse
AURO-CANDESARTAN HCT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez AURO-CANDESARTAN HCT, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Avant d'utiliser AURO-CANDESARTAN HCT, mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien :

- Si vous êtes allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), ou à la pénicilline.

- Si vous souffrez d'un trouble hépatique.
- Si vous souffrez d'un trouble rénal.
- Si vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle.
L'association avec AURO-CANDESARTAN HCT n'est pas recommandée.
- Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). On reconnaît les IECA au nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par « PRIL ».
- Si vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque
- Si vous êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie, du cœur ou des reins.
- Si vous êtes atteint de lupus.
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- Si vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de « pilule qui élimine l'eau »).
- Si vous suivez un régime hyposodé.
- Si vous avez moins de 18 ans.
- Si vous devez subir une opération ou une intervention dentaire sous anesthésie.
- Si vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Vous avez eu un cancer de la peau ou vous avez des antécédents familiaux de cancer de la peau.
- Vous avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau parce que votre peau est claire, votre peau brûle facilement au soleil ou vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire.

Risque de cancer de la peau:

AURO-CANDESARTAN HCT contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement avec l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez AURO-CANDESARTAN HCT depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

Pendant que vous prenez AURO-CANDESARTAN HCT :

- Inspectez régulièrement votre peau afin de détecter toute nouvelle lésion. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le torse et le dos.
- Limitez votre exposition au soleil et au bronzage en cabine. Utilisez toujours un écran solaire (avec un FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs lorsque vous allez à l'extérieur.
- Informez immédiatement votre médecin si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous développez une lésion cutanée inattendue (comme un nodule, une bosse, une plaie ou une tache) pendant votre traitement.

L'hydrochlorothiazide que contient AURO-CANDESARTAN HCT peut causer des troubles oculaires d'apparition soudaine :

- **Myopie** : myopie ou vision trouble d'apparition soudaine.
- **Glaucome** : pression accrue dans l'œil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte de vision permanente.

Ces troubles oculaires sont liés à AURO-CANDESARTAN HCT et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par ce médicament.

Vous pourriez développer une sensibilité au soleil en prenant AURO-CANDESARTAN HCT. Vous devez vous exposer le moins possible au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à AURO-CANDESARTAN HCT. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent se produire, particulièrement après la première dose ou après l'augmentation de la dose.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses peuvent se produire. Mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins, les suppléments de vitamines et de minéraux et ceux d'origine naturelle, ou les traitements de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec AURO-CANDESARTAN HCT :

- Hormone adrénocorticotrope (ACTH) : utilisée pour traiter le syndrome de West.
- Alcool, barbituriques (pilules pour dormir) ou narcotiques (puissants médicaments antidouleur) : peuvent entraîner une tension artérielle basse (hypotension) et des étourdissements quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout
- Amantadine.
- Amphotéricine B, un antifongique.
- Médicaments anticancéreux, notamment le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), dont le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments par voie orale.
- Résines chélatrices des acides biliaires : utilisées pour abaisser le taux de cholestérol.
- Autres médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, y compris les diurétiques (pilules favorisant

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

l'élimination de l'eau), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Lorsqu'ils sont pris conjointement avec AURO-CANDESARTAN HCT, ils peuvent provoquer une baisse excessive de la tension artérielle.

- Suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Corticostéroïdes : utilisés pour traiter la douleur et l'enflure aux articulations.
- Cyclosporine.
- Digoxine : médicament pour le cœur.
- Médicaments qui ralentissent ou stimulent le passage des selles, y compris l'atropine, le bipéridène, la dompéridone et le métoclopramide.
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate.
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte, notamment l'allopurinol et le probénécide.
- Lithium : utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, p. ex. ibuprofène, naproxène et célécoxib.
- Amines vasopressives telles que la norépinéphrine.
- Myorelaxants : utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris la tubocurarine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez AURO-CANDESARTAN HCT exactement comme votre médecin l'a prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.

AURO-CANDESARTAN HCT peut être pris avec ou sans aliments, mais de la même façon chaque jour. Avalez les comprimés AURO-CANDESARTAN HCT avec un verre d'eau.

Si la prise d'AURO-CANDESARTAN HCT cause des maux d'estomac, on peut le prendre avec des aliments ou du lait.

La plaquette est conçue pour protéger chaque comprimé. Si, en ouvrant l'emballage, vous remarquez que la pellicule de plastique ou la feuille d'aluminium est endommagée au point d'exposer un comprimé, demandez au pharmacien d'inspecter l'emballage.

Ne transférez pas les comprimés AURO-CANDESARTAN HCT dans un autre contenant. Pour protéger vos comprimés AURO-CANDESARTAN HCT, gardez-les dans la plaquette d'origine.

N'oubliez pas d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant d'avoir fini tous les comprimés.

Posologie habituelle pour adultes :

La dose d'entretien habituelle est : 1 comprimé par jour.

La posologie d'AURO-CANDESARTAN HCT est personnalisée.

AURO-CANDESARTAN HCT n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension. Votre état doit d'abord être stabilisé au moyen des composants individuels (candésartan cilexétil et hydrochlorothiazide) d'AURO-CANDESARTAN HCT.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une dose trop forte d'AURO-CANDESARTAN HCT PLUS, communiquez avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose d'AURO-CANDESARTAN HCT et vous en rendez compte moins de 12 heures après, prenez la dose habituelle le plus tôt possible. Revenez ensuite à l'horaire régulier. Mais s'il s'est écoulé plus de 12 heures quand vous vous rendez compte que vous avez sauté une dose, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez jusqu'à l'heure prévue pour la prochaine dose. Ne prenez pas une double dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- mal de dos ou douleur dans les jambes, crampes, spasmes et douleur musculaires, faiblesse, agitation;
- étourdissements, sensation de picotement dans les doigts, mal de tête;
- constipation, diarrhée, nausées, vomissements, baisse de l'appétit, maux d'estomac, hypertrophie des glandes de la bouche;
- saignement sous la peau, éruption cutanée, plaques rouges sur la peau, démangeaisons;
- somnolence, insomnie;
- baisse de la libido;
- infections de la gorge;
- toux.

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, mentionnez-le à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

AURO-CANDESARTAN HCT peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces tests et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez une attention médicale immédiate
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Hypotension : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère Peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout	√		
	Hausse ou baisse du taux sanguin de potassium : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	
	Tachycardie : augmentation des battements de cœur		√	
	Œdème : enflure des mains, des chevilles ou des pieds		√	
	Cancer de la peau autre que le mélanome : nodule ou tache décolorée sur la peau, qui reste présente pendant plusieurs semaines et évolue lentement. Les nodules cancéreux sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont généralement plates et écailleuses.		√	
	Peu fréquents	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez une attention médicale immédiate
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Troubles rénaux : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	
	Troubles hépatiques : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
	Hausse du taux de sucre dans le sang : mictions fréquentes, soif et faim	√		
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers	√		
	Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse musculaires, urine brunâtre/foncée		√	
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		√	
	Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (« bleus »), saignements, fatigue et faiblesse		√	

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez une attention médicale immédiate
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : peau qui pèle gravement, particulièrement au niveau de la bouche et des yeux			√
Fréquence inconnue	Troubles oculaires : -Myopie : myopie ou vision trouble d'apparition soudaine -Glaucome : pression accrue dans l'œil, douleur oculaire			√
	Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
	Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements		√	
	Lupus : apparition ou aggravation de cette maladie			

prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils voudront vous imiter.

- Ne conservez pas et n'utilisez pas AURO-CANDESARTAN HCT après la date limite indiquée sur l'emballage. Tous les médicaments inutilisés dont vous n'aurez plus besoin doivent être éliminés en prenant les précautions d'usage. Vous pouvez demander conseil à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos d'AURO-CANDESARTAN HCT :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour le consommateur en visitant le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site Web du fabricant (www.auropharma.ca) ou en appelant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

Auro Pharma Inc.
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario L4L 8K8,
Canada

Date de révision : Le 26 août 2019

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AURO-CANDESARTAN HCT, communiquez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Bien que les comprimés AURO-CANDESARTAN HCT soient protégés par la plaquette alvéolée, il est préférable de conserver l'emballage à température ambiante normale (15 °C à 30 °C) et dans un endroit sec. Ne gardez pas AURO-CANDESARTAN HCT dans la salle de bain.
- **Protégez de l'humidité**
- **Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.** Ne