

MONOGRAPHIE

^{Pr}**Zinda-Candesartan/hydrochlorothiazide**

Comprimés de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide

à 32 mg / 12,5 mg

à 32 mg / 25 mg

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II + diurétique

Zinda Pharma Limited
8250, boul. Décarie, bureau 110
Montréal, Québec
H4P 2P5

Date de préparation : 25
Novembre 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 166748

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.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
CONSERVATION ET STABILITÉ	25
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES.....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	31
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	37

Pr **ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE**

Comprimés de candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide

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	Comprimés : 32 mg/12,5 mg	Lactose monohydraté, amidon de maïs, carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol
	Comprimés : 32 mg/25 mg	Lactose monohydraté, amidon de maïs, carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle d'intensité légère à modérée chez les patients pour qui un traitement d'association est approprié.

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

La posologie de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE doit être individualisée. La dose de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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 du candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide chez les enfants restent à établir.

CONTRE-INDICATIONS

ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à l'un des ingrédients de ce produit (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Les 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).
- Utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris le candésartan cilexétil, un composant de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE, 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).

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 de mortalité fœtales. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser dès que possible le traitement avec ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse).

Troubles cardiovasculaires

Hypotension

À l'occasion, une hypotension symptomatique est apparue après l'administration de candésartan cilexétil. 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.

L'effet du candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a pas été évalué. Toutefois, selon les propriétés pharmacodynamiques du candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, il est peu probable que ce médicament n'ait un effet sur cette capacité. Si on conduit ou on fait fonctionner des machines,

il faut savoir que des étourdissements et de la lassitude peuvent survenir pendant le traitement.

Sténose valvulaire

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

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 de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE, 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 l'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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 ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE, 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, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

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 hydro-électrolytique (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 hydro-électrolytique 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 le candésartan cilexétilel/hydrochlorothiazide, les effets observés étaient minimes.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Insuffisance hépatique

Il faut user de prudence lors de l'administration de diurétiques thiazidiques à des patients atteints d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique évolutive, puisque les moindres perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

Aucune étude n'a été menée avec l'association fixe candésartan cilexétilel/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 avec 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 de candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical immédiat pourrait être envisagé si l'on ne peut maîtriser la pression intra-oculaire. 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, 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 système rénine-angiotensine-aldostérone, 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 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 le risque de telles manifestations.

L'utilisation d'ARA, y compris le candésartan cilexétile, un composant de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE, 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 le traitement avec le candésartan cilexétile. Il faut utiliser les diurétiques thiazidiques avec prudence.

En raison de la composante hydrochlorothiazide, ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{\text{créat}} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de surface corporelle).

Transplantation rénale

Il existe peu de données concernant l'administration de 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.

Cas particuliers

Grossesse : L'administration à des femmes enceintes de médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner la morbidité et la mortalité chez le fœtus et le nouveau-né. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser dès que possible le traitement avec ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE.

L'emploi d'un ARA n'est pas recommandé durant la grossesse. Des données épidémiologiques concernant le risque d'effet tératogène suivant l'exposition à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (une autre classe de produits thérapeutiques pouvant entraver le système RAA) 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 antagoniste des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine 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 et retard de l'ossification crânienne) et néonatale (insuffisance rénale, hypotension et hyperkaliémie) chez l'humain.

Il faut surveiller étroitement l'apparition d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez les nourrissons ayant des antécédents de contact *in utero* avec un ARA. En cas d'oligurie, il faut porter attention au soutien de la tension artérielle et de 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 cilexétel n'est pas éliminé du plasma par la dialyse.

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 cilexétel/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 cilexétel 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, sur le poids des fœtus ni sur le 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 cilexétel/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 niveaux 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 du candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide chez les enfants restent à établir.

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 du candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide chez plus de 2500 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 1025 patients hypertendus. Quelque 600 patients ont pris du 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 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 1155 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 cilexétil/hydrochlorothiazide (jusqu'à 32 mg de candésartan cilexétil 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 le candésartan cilexétil/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 cilexétil/hydrochlorothiazide était de 2,7 % (71 patients sur 2582). L'incidence des effets indésirables graves était plus faible dans les groupes ayant pris l'association candésartan cilexétil/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 cilexétil/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 cilexétil/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 cilexétil et 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 cilexétil/hydrochlorothiazide n = 1025	Candésartan cilexétil 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	1,0	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
Troubles respiratoires				
Infection des voies respiratoires supérieures	3,7	5,1	5,6	1,9
Symptômes pseudo-grippaux	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 cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg, les manifestations indésirables ci-dessous, 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 2).

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 32 mg/12,5 mg (n=718) 32 mg/25 mg (n=1155)		Candésartan cilexétel n=1188	Hydrochlorothiazide n=540	Placebo n=163
	(%)		(%)	(%)	(%)
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	1,0	0,4	0
Troubles psychiatriques et du système nerveux					

Céphalées	2,5	2,9	1,3	2,4	0,6
Étourdissements	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 > 1 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 musculo-squelettiques : 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, (rarement) urticaire.

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 des taux d'ALT (> 3 fois la limite supérieure de la normale) se sont produites chez 0,9 % des patients traités avec candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide comparativement à 0 % des patients qui ont pris le 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 avec 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 le 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 le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Hémoglobine et hématoците

On a observé de légères baisses du taux d'hémoglobine chez des patients traités avec 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 le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Glycémie

Dans des essais cliniques contrôlés, des hausses de la glycémie se sont manifestées chez 1,0 % des patients traités avec 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 avec le 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 le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Effets indésirables signalés 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 du candésartan cilexétel.

Dans d'autres rapports de pharmacovigilance, on a observé des cas de troubles rénaux, y compris d'insuffisance rénale, chez des personnes âgées 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 signalées avec le candésartan cilexétil, 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 ARA.

Hydrochlorothiazide

On a rapporté des manifestations indésirables cliniques potentiellement graves avec l'hydrochlorothiazide, notamment : ictère (ictère cholestatique intrahépatique), pancréatite, leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopenie, 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 et glaucome à angle fermé aigu.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Warfarine

L'administration d'une dose unique quotidienne de 16 mg de candésartan cilexétil, à l'état d'équilibre, n'a produit aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick chez des sujets stabilisés avec de la warfarine. Note : ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZINE est offert uniquement en comprimés à 32 mg/12,25 mg et 32 mg/25 mg.

Amines vasopressives (p. ex. norépinéphrine)

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.

Autres

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 cilexétil à des volontaires sains.

L'usage concomitant de diurétiques thiazidiques peut accroître le risque d'effets indésirables causés par l'amantadine et intensifier l'effet hyperglycémique du diazoxide.

Des documents scientifiques contiennent des rapports de cas d'anémie hémolytique liée à l'emploi concomitant d'hydrochlorothiazide et de méthyl dopa.

Un traitement concomitant avec de la cyclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications ressemblant à la goutte.

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	Le candésartan cilexétel réduit la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments de potassium 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 au candésartan cilexétel/ hydrochlorothiazide peut atténuer l'effet que le candésartan cilexétel 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.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique du potassium.
Anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène, dompéridone et métoclopramide)	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 procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de candésartan cilexétel/ hydrochlorothiazide.
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiant 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, méthyldopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs administrés en concomitance.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		de la rénine).	
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 cilexétel/hydrochlorothiazide et d'un AINS, il y a lieu de surveiller étroitement le patient pour déterminer si le diurétique entraîne l'effet voulu. 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>
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 myélodépressifs.	On doit surveiller étroitement le bilan hématologique des patients recevant cette association. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	<p>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.</p> <p>L'administration concomitante d'ARA, d'IECA ou de 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, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p>	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA).
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une	Surveiller la concentration sérique de

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		hyponatrémie d'importance clinique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	sodium. Utiliser avec prudence.
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 le 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.
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.
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 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

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
			PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été identifiée avec les diurétiques thiazidiques. En règle générale, lorsque le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide est utilisé, il est inutile d'administrer d'autres diurétiques.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (SRS 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.
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.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.
Myorelaxants de la classe des curares, p. ex. le tubocurare	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants tels que les dérivés du curare.	
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 candésartan cilexétel/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.
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.
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Les	Surveiller les concentrations sériques de

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		diurétiques thiazidiques peuvent accroître la concentration sérique de topiramate.	potassium et de topiramate. Utiliser des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate, au besoin.

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

Interactions médicament-aliment

ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE se prend avec ou sans aliment (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide) doit être individualisée. L'association fixe n'est pas destinée au traitement initial. La dose de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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 de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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 avec ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE, il faut prendre en considération les traitements antihypertensifs récents, le degré d'hypertension, la restriction sodée et d'autres facteurs cliniques pertinents.

Il est recommandé de prendre ZINDA-CANDESARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE une fois par jour, environ à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments.

Candésartan cilexétile en monothérapie

La dose initiale recommandée de candésartan cilexétile est de 16 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes totales de candésartan cilexétile 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 cilexétile en monothérapie, on peut ajouter un diurétique thiazidique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament- médicament, Diurétiques).

Remarque : ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE est offert uniquement en comprimés à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg.

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 par 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 avec les 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 lorsque ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE est utilisé.

Considérations posologiques auprès des populations spéciales

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Comme l'ajustement posologique du candésartan cilexétil est nécessaire chez les patients dont l'insuffisance hépatique est grave et/ou qui présentent une cholestase, et que les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher un coma hépatique chez ces patients, l'emploi de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE n'est pas recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave ou ceux qui subissent des dialyses, il faut envisager d'entreprendre le traitement avec une dose initiale plus faible, soit 4 mg.

Les schémas thérapeutiques habituels avec ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE peuvent être suivis aussi longtemps que la clairance de la créatinine du patient est $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de surface corporelle. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale plus grave, on préfère administrer des diurétiques de l'anse plutôt que des diurétiques thiazidiques. ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE n'est donc pas recommandé.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucun ajustement posologique de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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 du candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide chez les enfants restent à établir.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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. Toutefois, 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 de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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 ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide). On peut entreprendre un traitement symptomatique et de soutien.

Candésartan cilexétile

Les données sur le surdosage 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). 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 (jusqu'à 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

Le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide associe 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 II. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone; ses effets incluent la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption du sodium 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 bien des 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 bien des 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 solide lien 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'enzyme de conversion de l'angiotensine (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 adultes sains, à des patients hypertendus et à des patients présentant une insuffisance cardiaque. On a observé une diminution 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 : On a évalué que la biodisponibilité absolue du candésartan après une administration orale de candésartan cilexétel sous forme de comprimé était d'environ 15 %. Après l'ingestion d'un comprimé, la concentration sérique maximale (C_{max}) est atteinte en 3 à 4 heures. L'ingestion d'aliments n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du candésartan après l'administration de candésartan cilexétel.

Distribution : Le volume de distribution du candésartan est de 0,13 L/kg. Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %) et ne pénètre pas dans les globules rouges. La liaison protéique est uniforme à des concentrations plasmatiques de candésartan bien au-delà des valeurs atteintes avec les doses recommandées. On a démontré que le candésartan traverse la barrière hémato-encéphalique chez le rat. On a aussi démontré, chez le rat, que le candésartan traverse la barrière placentaire et qu'il se distribue chez 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, et la clairance rénale est 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 dans l'urine sous forme de candésartan. Après une dose orale de candésartan cilexétel marqué au ^{14}C , environ 33 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 67 % dans les fèces. Après une dose intraveineuse 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 allant ≤ 32 mg sont linéaires, que ce soit après 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 univoitidiennes 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 hémato-encéphalique, 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'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 univoitidiennes répétées.

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

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

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ($Cl_{créat}$ de 31 à 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 chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les hausses de la C_{max} et de l'ASC chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{créat}$ de 15 à 30 mL/min/1,73 m²) étaient de 40 à 60 % et de 110 %, respectivement. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan était à peu près doublée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et ces changements ont entraîné une certaine accumulation dans le plasma. La pharmacocinétique du candésartan chez les patients sous hémodialyse était semblable à celle observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Garder entre 15 et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) se présente sous forme de comprimés à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg.

Composition

Chaque comprimé de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE contient 32 mg de candésartan cilexétil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, ou 32 mg de candésartan cilexétil et 25 mg d'hydrochlorothiazide comme ingrédients actifs. Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, amidon de maïs, carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et polyéthylène glycol.

Conditionnement

Comprimés à 32 mg/12,5 mg : comprimé jaune pâle, oval, biconvexe, non enrobé, tacheté, portant d'un côté l'inscription « L3 » et l'inscription « 04 » de part et d'autre d'une rainure, et rainuré de l'autre côté.

Comprimés à 32 mg/25 mg : comprimé rose, oval, biconvexe, non enrobé, tacheté, portant d'un côté l'inscription « L3 » et l'inscription « 04 » de part et d'autre d'une rainure, et rainuré

de l'autre côté.

Toutes les concentrations sont offertes en flacons HDPE de 30 comprimés ou de 1000 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 80 comprimés (10 plaquettes de 8 comprimés chacune), dans une boîte de carton.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

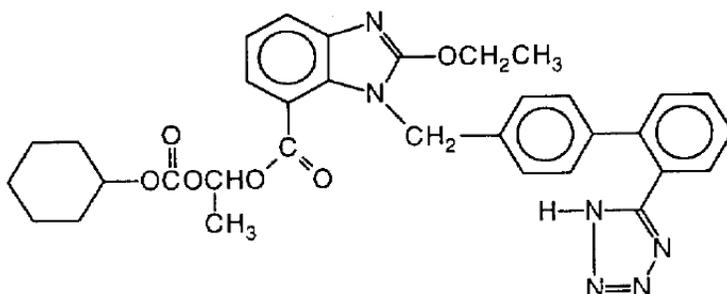
Dénomination commune : candésartan cilexétil

Nom chimique : (\pm)-1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)éthyl-2-éthoxy-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

Formule moléculaire : $C_{33}H_{34}N_6O_6$

Poids moléculaire : 610,67 g/mol

Formule développée :



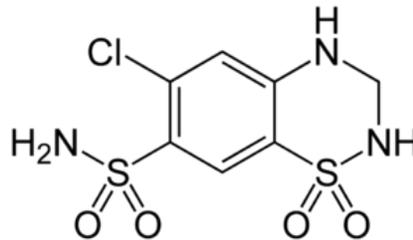
Dénomination commune : hydrochlorothiazide (Ph.Eur.)

Nom chimique : 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7- sulphonamide 1,1-dioxide

Formule moléculaire : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Poids moléculaire : 297,7 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le candésartan cilexétel est une poudre blanche ou blanchâtre. Sa solubilité dans l'alcool benzylique est de 205 g/L et sa solubilité dans l'eau est $< 5 \times 10^{-5}$ g/L.

L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, inodore. Elle est très légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et très peu soluble dans l'éthanol (96 %).

Point de fusion : Candésartan cilexétel : 163 °C avec décomposition
Hydrochlorothiazide : 268 °C

pKa : 6 (approx.) – Candésartan cilexétel
7,9 / 9,2 - Hydrochlorothiazide

ESSAIS CLINIQUES

Étude comparative sur la biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à double insu et à deux permutations a été menée auprès de 37 hommes adultes en bonne santé et à jeun, pour comparer les comprimés ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg (fabriqués par Alembic Pharmaceuticals Limited, Inde) et les comprimés ^{Pr}Atacand® Plus (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg (fabriqués par AstraZeneca Canada Inc., Canada).

RÉSUMÉ DES DONNÉES SUR LA BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE (Candésartan)

Tableau 4

Candésartan (1 comprimé de 32 mg de candésartan cilexétel/25 mg d'hydrochlorothiazide) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test [#]	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0T} (ng.h/mL)	3930,6 4122,8 (30,1)	3719,9 3854,6 (25,5)	105,7	98,0-113,9
ASC _{0I} (ng.h/mL)	4081,5 4277,3 (29,8)	3865,0 4011,6 (26,1)	105,6	98,0-113,8
C _{max} (ng/mL)	294,4 314,9 (38,2)	290,5 304,9 (31,6)	101,3	92,1-111,5
T _{max} * (h)	3,3 (1,5- 8,0)	3,8 (2,0- 8,0)		
t _{1/2} [‡] (h)	8,7 (21,0)	8,8 (32,5)		

[#]Comprimés ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg (Zinda Pharma Limited).

[†] Les comprimés Atacand® Plus (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg (Astra Zeneca Canada Inc., Canada) ont été achetés au Canada.

* Médiane (intervalle) seulement.

[‡] Moyennes arithmétiques (% CV) seulement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES SUR LA BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE (Hydrochlorothiazide)

Tableau 5

Hydrochlorothiazide (1 comprimé de 32 mg de candésartan cilexétel/25 mg d'hydrochlorothiazide) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test [#]	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0T} (ng.h/mL)	1367,8 1405,6 (23,7)	1382,5 1415,1 (21,5)	98,9	94,8-103,3
ASC _{0t} (ng.h/mL)	1412,3 1451,0 (23,7)	1428,4 1461,4 (21,4)	98,9	94,7-103,2
C _{max} (ng/mL)	180,5 185,8 (24,0)	187,1 192,8 (25,0)	96,5	91,3-102,0
T _{max} * (h)	2,0 (1,0- 4,5)	2,0 (1,0- 4,3)		
t _{1/2} (h)	9,3 (19,7)	9,1 (17,7)		

[#]Comprimés ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg (Zinda Pharma Limited).

[†] Les comprimés Atacand® Plus (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg (Astra Zeneca Canada Inc., Canada) ont été achetés au Canada.

* Médiane (intervalle) seulement.

‡ Moyennes arithmétiques (% CV) seulement.

Candesartan cilexétel

Le candésartan cilexétel a entraîné une réduction de la tension artérielle 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 modifiés 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 presque complet après 2 semaines de 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 > 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 < 65 ans et ≥ 65 ans. Le candésartan a réduit la tension artérielle 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) que chez les 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 réduit l'excrétion urinaire d'albumine chez des 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 n'a eu aucun effet sur l'HbA_{1c} moyenne à des doses allant de 8 à 16 mg.

Comparaison

L'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétil et celle du losartan potassique ont été comparées à leur dose unique quotidienne maximale 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.

Candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide

Le candésartan cilexétil et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertensifs additifs. Après l'administration d'une dose unique de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide en comprimés à des patients hypertendus, l'effet antihypertensif débute généralement en moins de deux heures. En traitement continu, la réduction de la tension artérielle est quasi atteinte en quatre semaines, et elle est maintenue pendant la poursuite du traitement. Le candésartan cilexétil et l'hydrochlorothiazide en comprimés, administrés une fois par jour, procurent 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.

L'efficacité de l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide ne varie pas, quels que soient 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 de candésartan cilexétil a intensifié la réduction de la tension artérielle produite par le candésartan cilexétil.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 6 Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèce	Sexe	Valeurs de DL ₅₀ (mg/kg)
Gavage oral	Rat	Mâle Femelle	> 2000 pour candésartan cilexétel et > 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 allant jusqu'à 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 7 Toxicité après administration répétée de doses orales

Espèce/ souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'adminis- tration	Dose quotidienne de candésartan cilexétel/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	<p>Aucune mort, aucune anomalie liées au traitement dans les signes cliniques, la chimie urinaire ou la pathologie macroscopique, ou après une analyse d'urine ou une ophtalmoscopie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>M dans GR 300/0 et 30/10 ont eu une augmentation du potassium, ainsi que M et F dans GR 300/10,</p> <p>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.</p> <p>F dans GR 0/10 et 3/10 ont eu une baisse du chlorure.</p>
Rat / Fischer 344/DuCrj	10M + 10F	13 semaines alimentaire	0/0 1/10 10/10 100/10	<p>Aucune mort ni aucun signe d'anomalie.</p> <p>Aucune interaction toxicinétique entre le candésartan cilexétel 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.</p>
Rat / Fischer 344/DuCrj	10M + 10F	13 semaines alimentaire	0/0 0/30 100/0 100/30	<p>Aucune mort ni aucun signe anormal.</p> <p>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.</p>

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	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
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

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 cilexétil/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.

Les études chez les animaux avec le candésartan cilexétil 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 (RAA).

Pouvoir mutagène

Le mélange 1:2 du candésartan cilexétil 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 cilexétil 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 cilexétil/hydrochlorothiazide soit génotoxique chez l'humain est extrêmement faible.

Pouvoir cancérogène

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

Le pouvoir cancérogène du candésartan cilexétil 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 deux ans où le candésartan cilexétil 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 que le candésartan cilexétil ou l'hydrochlorothiazide est carcinogène.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Bönner 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.
3. 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.
4. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. AstraZeneca Canada Inc., Product Monograph, ^{Pr} ATACAND[®] PLUS, Control No.: 165653, Date of Revision: September 10, 2013

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr ZINDA- CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE

comprimés de candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide

à 32 mg / 12,5 mg et à 32 mg / 25 mg

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II + diurétique

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE abaisse la tension artérielle élevée (hypertension).

Effets de ce médicament :

ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE est une association de deux médicaments, le candésartan cilexétile et l'hydrochlorothiazide.

- Le candésartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît un ARA au nom de son ingrédient médicamenteux, 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 ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas ZINDA-

CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE :

- Si vous êtes allergique au candésartan cilexétile, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de la préparation.
- Si vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfamides (sulfas); pour la plupart d'entre eux, le nom de leur ingrédient médicamenteux finit par « MIDE ».
- Si vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'alisquirène (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 le candésartan cilexétile). 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 ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même entraîner son décès.
- Si vous allaitez. ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE passe dans le lait maternel.
- 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 médicamenteux de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE.

Ingrédients médicinaux :

Candésartan cilexétile et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux :

Amidon de maïs, carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (32 mg/12,5 mg), oxyde de fer rouge (32 mg/25 mg), polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

Formes pharmaceutiques :

Les comprimés sont offerts en deux concentrations :

candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide : 32 mg / 12,5 mg

candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide : 32 mg / 25 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Avant de prendre ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE, 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 prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle. L'association avec ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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 ou de goutte.
- 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.

L'hydrochlorothiazide qui contient **ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE** 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 **ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE** 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 **ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE**. 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 **ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE**. 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 MÉDICAMENTEUSES

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 **ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE** :

- Hormone adrénocorticotrope (ACTH) : utilisée pour traiter le syndrome de West.
- Alcool, barbituriques (pilules pour dormir) ou narcotiques (puissants médicaments antidouleur). Ils 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 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 **ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE**, 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 le tubocurare.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

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

Si la prise de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE cause des maux d'estomac, on peut le prendre avec des aliments ou du lait.

La plaquette alvéolée 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 ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE dans un autre contenant. Pour protéger vos comprimés ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE, 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.

Dose habituelle pour adultes :

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

La posologie de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE est personnalisée.

ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension. Votre état doit d'abord être stabilisé au moyen des composants individuels (candesartan cilexétel et hydrochlorothiazide) de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une dose trop forte de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE, communiquez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien, 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 de ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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;
- somnolence, insomnie;
- baisse de la libido;
- infections de la gorge.

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

ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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 MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hypotension : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère Peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux	
		✓	
Hausse ou baisse du taux sanguin de potassium : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		✓	
Tachycardie: augmentation des battements de coeur		✓	
Oedème: enflure des mains, des chevilles ou des pieds		✓	
Peu fréquent			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			
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		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux	
	crampes musculaires, battements de cœur irréguliers		
Rare	Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexpliquée, 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	✓	
Très rare	Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : peau qui pèle gravement, particulièrement au niveau de la bouche et des yeux		✓
Inconnu	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	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements		

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Bien que les comprimés ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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 ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE dans la salle de bain.
- **Gardez ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE hors de la portée et de la vue des enfants.** Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils voudront vous imiter.
- Ne conservez pas et n'utilisez pas ZINDA-CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE 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.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse : www.zindapharma.com/ ou en communiquant avec le promoteur, Zinda Pharma Limited, au : 1-888-922-3133 ou 514-931-3133.

Allez sur notre site web pour vérifier si des renseignements récents ont été affichés.

Ce dépliant a été préparé par :
Zinda Pharma Limited
8250, boul. Décarie, bureau 110
Montréal, Québec, H4P 2P5

Dernière révision :