MONOGRAPHIE

Pr ATACAND® PLUS

comprimés de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide

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

Antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II + diurétique

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de révision : 19 février 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 187943

ATACAND® PLUS est une marque déposée du groupe AstraZeneca. Fabriqué sous licence de Takeda Pharmaceutical Company Ltd.

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....4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS....5
EFFETS INDÉSIRABLES....10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES....16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION....24
SURDOSAGE....26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE....27
CONSERVATION ET STABILITÉ....31
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT....31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES....32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES....32
ESSAIS CLINIQUES....34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE....37
TOXICOLOGIE....38
BIBLIOGRAPHIE....42
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS....43

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Pr ATACAND® PLUS

comprimés de candésartan cilexétil/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	Comprimé à 16 mg/12,5 mg, à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg	Amidon de maïs, carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, lactose, oxyde de fer, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui un traitement d'association est approprié.

ATACAND PLUS n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La posologie d'ATACAND PLUS doit être individualisée. La dose d'ATACAND PLUS 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 d'ATACAND PLUS chez les enfants restent à établir.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

CONTRE-INDICATIONS

ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

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. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec ATACAND PLUS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse).

Troubles cardiovasculaires

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

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

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

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

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

Hypotension

Une hypotension symptomatique est apparue à l'occasion après l'administration de candésartan 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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

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

Sténose valvulaire

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

Troubles endocriniens et métaboliques

Métabolisme

On doit observer attentivement chez les patients qui prennent des diurétiques thiazidiques, y compris ceux qui prennent de l'hydrochlorothiazide (HCTZ), la survenue de signes cliniques de déséquilibre 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 avant-coureurs 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 peut survenir 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.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

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 dissimulée. 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 ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide), les effets observés étaient minimes.

Généralités

Conduite et utilisation de machines

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

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Insuffisance hépatique

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

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

ATACAND PLUS est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholostase (voir CONTRE-INDICATIONS).

Aucune étude n'a été menée avec l'association fixe candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide auprès de patients présentant une 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.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Troubles oculaires

Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

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

Le principal recours thérapeutique est de cesser la prise d'ATACAND PLUS 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 (SRAA), des changements dans la fonction rénale ont été observés chez des personnes sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave, le traitement avec des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients sensibles, l'emploi concomitant de diurétiques pourrait augmenter encore plus le risque de telles manifestations.

L'utilisation d'ARA, y compris le candésartan cilexétil, un composant d'ATACAND PLUS, 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 mL/min/1,73 m^2) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

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

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (c.-à-d. $Cl_{créat}$ entre 30 et 80 mL/min/1,73m^2 de surface corporelle; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

En raison de la composante hydrochlorothiazide, ATACAND PLUS est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ($Cl_{créat}$ < 30 mL/min/1,73 m^2 de surface corporelle) (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

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

Cas particuliers

Grossesse :

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

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

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

Il existe peu de données sur l'emploi de 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 manifestations indésirables qui se sont produites 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.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

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

Allaitement :

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

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ATACAND PLUS chez les enfants restent à établir.

ATACAND PLUS est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

On a évalué l'innocuité d'ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/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 environ un an ou plus. Dans des essais à

double insu et contrôlés par placebo visant à appuyer l'utilisation d'ATACAND PLUS à 16 mg/12,5 mg, l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide a été administrée à 1025 patients hypertendus. Quelque 600 patients ont pris ATACAND PLUS 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 ATACAND PLUS, 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 ATACAND PLUS 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).

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Tableau 1 Manifestations indésirables rapportées avec l'association candésartan cilexétil/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	1,2	0,6
Diarrhée	1,1	0,7	0,5	1,3
Gastro-entérite	1,0	0,5	1,0	0,4
Troubles cardiovasculaires				
Tachycardie	1,3	0,9	1,2	0,8
ECG anormal	1,2	1,2	0,3	0,8
Œdème périphérique	1,1	1,6	2,2	1,3
Douleurs thoraciques	1,0	0,7	1,0	0,6
Troubles métaboliques				
Hyperuricémie	1,1	0,7	0,8	0,4
Hyperglycémie	1,0	0,9	0,5	0,2
Troubles psychiatriques et du système nerveux				
Céphalées	4,3	7,6	7,6	7,0
Étourdissements	3,1	3,9	2,0	1,5
Blessures infligées	2,0	2,0	3,0	1,9
Troubles respiratoires				
Infection des voies	3,7	5,1	5,6	1,9

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

	Candésartan cilexétil/ hydrochlorothiazide (n = 1025)	Candésartan cilexétil (n = 749)	Hydrochloro-thiazide (n = 603)	Placebo (n = 526)
respiratoires supérieures				
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 cilexétil/ hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg, les manifestations indésirables ci-dessous, rapportées avec l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, se sont produites chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien avec le médicament (voir le tableau 2).

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

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

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

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

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

Candésartan cilexétil

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

Organisme entier : allergie, asthénie, douleurs, syncope

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

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

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

Troubles auditifs : acouphène

Troubles métaboliques et nutritionnels : diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie

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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Troubles hématologiques : anémie, épistaxis

Troubles psychiatriques : dépression, impuissance, névrose

Troubles de la reproduction : symptômes de ménopause

Mécanismes de résistance : otite

Troubles respiratoires : laryngite

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

Troubles urinaires : anomalies urinaires, cystite

Troubles de la vision : conjonctivite

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

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

Tests de laboratoire

Dans des essais cliniques contrôlés, des changements importants sur le plan clinique dans les paramètres normaux de laboratoire ont été rarement associés à l'administration d'ATACAND PLUS.

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

Potassium, sodium sériques : On a observé de légères baisses (baisse moyenne de 0,1 mmol/L) du potassium sérique chez des patients traités avec ATACAND PLUS, 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 ATACAND PLUS. Des hausses des concentrations de potassium sérique ont rarement été observées avec ATACAND PLUS. Des baisses du sodium ont été observées avec ATACAND PLUS.

Hémoglobine et hématocrite : On a observé de légères baisses du taux d'hémoglobine chez des patients traités avec ATACAND PLUS, 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 ATACAND PLUS.

Glycémie : Dans des essais cliniques contrôlés, des hausses de la glycémie se sont manifestées chez 1,0 % des patients traités avec ATACAND PLUS 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 ATACAND PLUS et 0,4 % des patients ayant pris un placebo.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Créatinine, urée : Des hausses des concentrations de créatinine et d'urée ont été observées avec ATACAND PLUS.

Effets indésirables après la commercialisation du produit

Candésartan cilexétil

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

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

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

Parmi les manifestations indésirables liées au candésartan 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 antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Hydrochlorothiazide

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du tableau 3 se base soit sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles en raison de l'ampleur prévue et de la gravité de l'interaction (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Amines vasopressives (p. ex. norépinéphrine)	T	Il est possible que la réponse aux amines vasopressives soit moindre avec les diurétiques thiazidiques, mais pas suffisamment pour empêcher l'usage de ces agents.	Surveiller le patient et envisager de modifier la dose, au besoin.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de 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 d'ATACAND PLUS.
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiants 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 de la rénine).	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs administrés en concomitance.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	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. 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. Comme c'est le cas avec les 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.	Lors de l'administration concomitante d'ATACAND PLUS 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. 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 présentant une insuffisance cardiaque pourraient être particulièrement à risque.
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.
Autres	EC	Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été rapportée avec le glyburide, la nifédipine ou les contraceptifs oraux lorsque ces agents étaient administrés en concomitance avec le candésartan cilexétil à des volontaires sains.	

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie d'importance clinique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
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 ATACAND PLUS 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 d'ATACAND PLUS, 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.
Cyclosporine	T	Peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications ressemblant à la goutte.	Surveiller attentivement la concentration sérique d'acide urique et ajuster la dose de médicaments, au besoin.
Diazoxide	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques intensifie l'effet hyperglycémique du diazoxide.	Surveiller la glycémie; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétique peut s'imposer chez les patients atteints de diabète.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Digoxine	EC	Un traitement d'association comprenant du candésartan cilexétil 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 cilexétil administré seul. Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, p. ex. hypokaliémie et 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 d'ATACAND PLUS 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 d'ATACAND PLUS, 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 cilexétil.	On peut réduire au minimum la possibilité d'une hypotension symptomatique produite par ATACAND en interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement avec ATACAND et/ou en réduisant la dose initiale de candésartan cilexétil (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été repérée avec les diurétiques thiazidiques. En règle générale, lorsqu'ATACAND PLUS est utilisé, il est inutile d'administrer d'autres diurétiques.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Les données d'essais cliniques ont révélé que le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par l'emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée de manifestations indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). L'emploi combiné d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandé [voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, **Double blocage du système rénine-angiotensine** (SRA)].
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram et la sertraline)	T, C	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	L'emploi d'ATACAND PLUS est contre-indiqué chez les patients atteints de la goutte (voir CONTRE-INDICATIONS).
Méthyldopa	C	Des documents scientifiques contiennent des rapports de cas d'anémie hémolytique liée à l'emploi concomitant d'hydrochlorothiazide et de méthyldopa.	Surveiller l'apparition de symptômes d'anémie. En cas d'anémie objectivée, vérifier la présence d'hémolyse. En cas d'anémie hémolytique, il faut cesser l'administration d'ATACAND PLUS.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Myorelaxants de la classe des curares, p. ex. le tubocurarine	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants non dépolarisants tels que les dérivés du curare.	
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 d'ATACAND PLUS 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 diurétiques thiazidiques peuvent accroître la concentration sérique de topiramate.	Surveiller les concentrations sériques de potassium et de topiramate. Utiliser des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate, au besoin.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Warfarine	EC	L'administration d'une dose uniquotidienne 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.	

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

Interactions médicament-aliment

ATACAND PLUS se prend avec ou sans aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie d'ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) doit être individualisée. L'association fixe n'est pas destinée au traitement initial de l'hypertension. La dose d'ATACAND PLUS 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 ATACAND PLUS à 16 mg/12,5 mg, à 32 mg/12,5 mg ou à 32 mg/25 mg une fois par jour si les doses qui ont servi à stabiliser le patient sont les mêmes que celles de l'association fixe (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

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

ATACAND PLUS doit être administré une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments.

Candésartan cilexétil en monothérapie

La dose initiale recommandée de candésartan cilexétil est de 16 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes totales de candésartan cilexétil 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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

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 ATACAND en monothérapie, on peut ajouter un diurétique thiazidique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Diurétiques).

Traitement diurétique concomitant

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

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

En règle générale, le traitement concomitant par un diurétique n'est pas nécessaire lorsqu'ATACAND PLUS est utilisé.

Considérations posologiques auprès des cas particuliers

Insuffisance hépatique

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

ATACAND PLUS est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholostase (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (c.-à-d. $Cl_{créat}$ entre 30 et 80 mL/min/1,73m^2 de surface corporelle).

ATACAND PLUS est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ($Cl_{créat}$ < 30 mL/min/1,73 m^2 de surface corporelle) (voir CONTRE-INDICATIONS).

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Personnes âgées (> 65 ans)

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

Enfants (< 18 ans)
L'innocuité et l'efficacité d'ATACAND PLUS chez les enfants restent à établir.

ATACAND PLUS est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dose oubliée

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

Il ne faut jamais prendre une double dose d'ATACAND PLUS 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 la prise en charge du surdosage avec ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide). On peut entreprendre un traitement symptomatique et de soutien.

Candésartan cilexétil

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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Le candésartan cilexétil 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

ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) associe l'action du candésartan cilexétil, un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II, à celle d'un diurétique thiazidique, soit l'hydrochlorothiazide.

Candésartan cilexétil

Le candésartan cilexétil s'oppose à l'angiotensine II en bloquant le récepteur de type 1 (AT_1) de l'angiotensine. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du SRAA; ses effets incluent la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption sodique par le rein.

Le candésartan cilexétil, 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 AT_1 dans beaucoup de 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 AT_2 dans beaucoup de tissus, mais on ne leur connaît jusqu'à présent aucun rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. Le candésartan a une affinité beaucoup plus grande ($> 10\,000$ fois) pour les récepteurs AT_1 que pour les récepteurs AT_2. Le lien solide entre le candésartan et le récepteur AT_1 est le résultat de sa forte liaison avec le récepteur et de sa lente dissociation de celui-ci.

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un agent diurétique et antihypertensif qui entrave la réabsorption des électrolytes dans les tubules rénaux. Il inhibe la réabsorption active du sodium principalement

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

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

Pharmacodynamie

Candésartan cilexétil

Le candésartan inhibe les effets vasopresseurs de l'angiotensine II en perfusion de façon liée à la dose. Après l'administration uniquotidienne pendant une semaine de 8 mg de candésartan cilexétil, 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 liée à la dose après une administration unique et des administrations répétées de candésartan cilexétil à des sujets sains et à des patients hypertendus. On a observé une baisse des concentrations plasmatiques de l'aldostérone après l'administration de 32 mg de candésartan cilexétil 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 cilexétil et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'un ou l'autre de ces produits médicinaux.

Candésartan cilexétil

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

Distribution : Le volume de distribution du candésartan est de 0,13 L/kg. Le candésartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 99 %) et ne pénètre pas les globules rouges. La

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

liaison aux protéines est constante à des concentrations plasmatiques de candésartan de loin supérieures aux valeurs atteintes avec les doses recommandées. Chez le rat, il a été prouvé que le candésartan traverse la barrière hémato-encéphalique. Il a également été démontré, toujours chez le rat, que le candésartan traverse la barrière placentaire et est absorbé par le fœtus.

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

Élimination : La clairance plasmatique totale du candésartan est de 0,37 mL/min/kg, avec une clairance rénale de 0,19 mL/min/kg. Le candésartan est principalement excrété intact dans l'urine et les fèces (dans la bile). Lorsque le candésartan cilexétil est administré par voie orale, environ 26 % de la dose est excrétée sous forme de candésartan dans l'urine. Après une dose orale de candésartan cilexétil marquée au ^{14}C, approximativement 33 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine, et à peu près 67 % dans les fèces. Après une dose intraveineuse (i.v.) de candésartan marqué au ^{14}C, environ 59 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 36 % dans les fèces. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du candésartan. La demi-vie d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan administré par voie orale à des doses ≤ 32 mg sont linéaires, que ce soit 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 uniquotidiennes 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 présentant une insuffisance cardiaque et un 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 ($t_{½}$) 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 cilexétil en association. Comparativement à la monothérapie, l'hydrochlorothiazide ne s'accumule pas après des doses répétées du traitement d'association.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

La $t_{½}$ terminale de l'hydrochlorothiazide est plus longue chez les personnes âgées et les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque chronique.

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

Cas particuliers et états pathologiques

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

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

Insuffisance hépatique :

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

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

Insuffisance rénale :

Insuffisance rénale légère à modérée ($Cl_{créat}$ 31-60 mL/min/1,73m^2) : 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 $t_{½}$ n'a pas changé, en comparaison avec des patients dont la fonction rénale était normale ($Cl_{créat}$ > 60 mL/min/1,73 m^2). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée.

Insuffisance rénale grave ($Cl_{créat}$ 15-30 mL/min/1,73m^2) : Les hausses de la C_{max} et de l'ASC ont été de 40 à 60 % et de 110 %, respectivement. La $t_{½}$ terminale du candésartan a à peu près doublé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave et ces changements ont entraîné une certaine accumulation dans le plasma.

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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Garder entre 15 et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) est offert en comprimés à 16 mg/12,5 mg, à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg.

Composition

Ingrédient médicinal : candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg, à 32 mg/12,5 mg ou à 32 mg/25 mg.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Conditionnement

ATACAND PLUS à 16 mg/12,5 mg : comprimé pêche, ovale, biconvexe, rainuré, portant l'inscription $\frac{A}{CS}$ d'un côté, offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

ATACAND PLUS à 32 mg/12,5 mg : comprimé jaune, ovale, biconvexe, rainuré, portant l'inscription $\frac{A}{CJ}$ d'un côté, offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

ATACAND PLUS à 32 mg/25 mg : comprimé rose, ovale, biconvexe, rainuré, portant l'inscription $\frac{A}{CD}$ d'un côté, offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune des substances médicamenteuses :

candésartan cilexétil

+

hydrochlorothiazide

Noms chimiques :

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

+

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

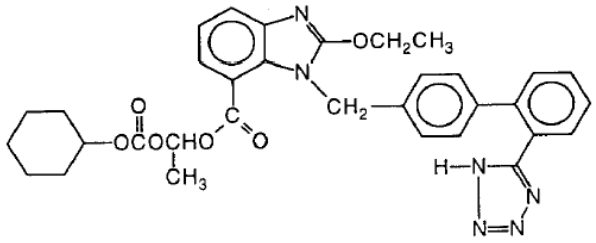
1,1-dioxide

Formules moléculaires et masses moléculaires :

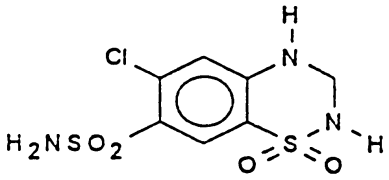
$C_{33}H_{34}N_6O_6 + C_7H_8ClN_3O_4S_2$

610,67 + 297,7

Formules développées :



+



Propriétés physicochimiques :

Description :

Le candésartan cilexétil est une poudre blanche ou blanchâtre. Solubilité dans l'alcool benzylique : 205 g/L. Solubilité dans l'eau : $< 5 \times 10^{-5}$ 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 %).

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Points de fusion :
Candésartan cilexétil : 163 °C avec décomposition
Hydrochlorothiazide : 268 °C

Coefficient de partage : Candésartan cilexétil

pH de la couche aqueuse	Coefficient de partage (K à 20 °C)	
	Éther éthylique	1-octanol
1,1	> 1000	> 1000
6,9	> 1000	> 1000
8,9	141	> 1000

$$K = \frac{\text{Concentration du candésartan cilexétil dans la couche organique}}{\text{Concentration du candésartan cilexétil dans la couche aqueuse}}$$

Coefficient de partage : Hydrochlorothiazide

pH de la couche aqueuse	Constante d'ionisation (pKa à 25 °C)
	n-octanol
1,06	1,94
3,00	0,866
7,40	0,855

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

ESSAIS CLINIQUES

Candésartan cilexétil

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

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

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

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

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

Comparaison

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

Candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide

Le candésartan cilexétil et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertensifs additifs. Après l'administration d'une dose unique d'ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) à des patients hypertendus, l'effet antihypertensif débute généralement en moins de 2 heures. En traitement continu, la réduction de la tension artérielle est en grande partie atteinte dans les 4 semaines et est maintenue pendant le traitement prolongé. ATACAND PLUS, administré une fois par jour, procure une réduction de la tension

artérielle efficace, uniforme et liée à la dose pendant 24 heures, sans grande différence entre les pics et les creux pendant l'intervalle posologique et sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'indication d'hypotension grave ou exagérée liée à la première dose ou d'effet rebond après l'arrêt du traitement.

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

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

Étude comparative pivot sur la biodisponibilité

Une étude comparative, randomisée, à double insu, à quatre permutations avec groupes séquentiels à deux phases portant sur la biodisponibilité d'une dose unique a été menée auprès de sujets à jeun. Dans le but de maintenir le niveau α global à 0,05, les intervalles de confiance des première et deuxième phases de l'étude ont été établis à 95 % et à 92 %, respectivement. Après une analyse menée à la première phase, le taux et l'étendue de l'absorption de candésartan et d'hydrochlorothiazide ont été mesurés et comparés à la suite de la prise d'une dose orale unique de 1 comprimé de l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide à 32 mg/25 mg, de 2 comprimés de l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg, de 1 comprimé de candésartan cilexétil à 32 mg et de 2 comprimés d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg administrée à 49 sujets sains de sexe masculin et féminin. Les résultats de l'analyse de la première phase de la comparaison menée entre 1 comprimé de l'association candésartan cilexétil/ hydrochlorothiazide à 32 mg/25 mg et 2 comprimés de l'association candésartan cilexétil/ hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg sont fournis ci-dessous.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Tableau 4 Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité du candésartan cilexétil

Candésartan (Dose de 32 mg, 1 comprimé à 32 mg/25 mg ou 2 comprimés à 16 mg/12,5 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test* (1 x 32 mg/25 mg)	Référence† (2 x 16 mg/12,5 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)++	Intervalle de confiance à 95 %++
ASC_{0-t} (h*ng/mL)	3227,67 3349,34 (28,3)	2995,56 3128,75 (29,8)	107,87	101,71 à 114,39
$ASC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	3574,93 3702,46 (27,0)	3326,81 3456,97 (27,8)	107,71	101,40 à 114,42
C_{max} (ng/mL)	260,44 278,51 (38,6)	244,76 267,10 (42,0)	106,15	96,85 à 116,34
T_{max} (h)+	4,50 (32,4)	4,35 (41,1)		
$T_{½}$ (h)+	10,72 (40,7)	11,11 (37,3)		

* Comprimés ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg.
† Comprimés ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) à 16 mg/12,5 mg.
+ Exprimé en moyenne arithmétique seulement (CV %).
++ Calculé d'après les estimations des moyennes des moindres carrés.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Tableau 5 Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide (Dose de 25 mg, 1 comprimé à 32 mg/25 mg ou 2 comprimés à 16 mg/12,5 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test* (1 x 32 mg/25 mg)	Référence† (2 x 16 mg/12,5 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)++	Intervalle de confiance à 95 %++
ASC_{0-t} (h*ng/mL)	1386,75 1426,03 (24,6)	1361,19 1406,52 (26,5)	102,00	98,49 à 105,64
$ASC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	1441,79 1483,38 (24,8)	1415,59 1463,53 (26,7)	101,97	98,54 à 105,52
C_{max} (ng/mL)	218,27 224,92 (24,5)	206,16 212,83 (25,1)	106,06	99,23 à 113,37
T_{max} (h)+	1,93 (43,5)	2,06 (48,0)		
$T_{½}$ (h)+	8,57 (16,0)	8,56 (16,6)		

* Comprimés ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) à 32 mg/25 mg.
† Comprimés ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) à 16 mg/12,5 mg.
+ Exprimé en moyenne arithmétique seulement (CV %).
++ Calculé d'après les estimations des moyennes des moindres carrés.

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 [^{125}I] 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.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

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 cilexétil et > 1000 pour HCTZ

Toxicité chronique

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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Espèce/ souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'adminis-tration	Dose quotidienne de candésartan cilexétil/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 d'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, de l'hématocrite et de l'hémoglobine.
Beagle	3M + 3F	13 semaines alimentaire	0/0 0,8/10 4/10 20/10	2 femelles ont été sacrifiées après la 31^{e} et la 38^{e} dose dans le GR 20/10 en raison d'une réduction des mouvements et de la prise d'aliments, de l'hypothermie, de la pâleur des muqueuses conjonctivale et orale et de la constipation. Ces femelles avaient eu une hausse de l'azotémie sérique, de la créatinine, des phosphates inorganiques et une baisse du sodium et du chlorure. Leurs reins avaient une dilatation des tubules, une régénération grave des tubules rénaux, de l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, de la vacuolisation et de la calcification des papilles. L'estomac avait des érosions, une hémorragie et une calcification de la muqueuse et une atrophie démontrée des glandes. Baisse de la pression osmotique urinaire dans GR 20/10 et femelles des GR 0,8/10 et 4/10 et augmentation des concentrations de sodium chez ces femelles. Tous les autres animaux sacrifiés au moment prévu ne présentaient aucun changement lié au traitement, sauf les changements histologiques aux reins.
Beagle	3M + 3F	13 semaines alimentaire	0/0 4/0 0/30 4/30	Aucune mort liée au traitement ni aucun signe ou symptôme de toxicité grave chez aucun des animaux. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires s'est produite chez les animaux ayant pris les doses suivantes : 4/0 et 4/30. On a observé des cas d'augmentation du volume urinaire et de baisse du potassium sérique chez les GR 0/30 et 4/30.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Études sur la reproduction et le développement

Des études de reproduction ont été effectuées chez les rats, les souris et les lapins. Chez les rats, on a noté des effets sur le poids corporel de la mère et sur celui du fœtus à 100/10 mg/kg/jour, ainsi qu'un effet mineur sur le squelette des fœtus à 30/10 mg/kg/jour avec l'association candésartan 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.

Effets sur le développement des reins

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 (SRAA). Le SRAA joue un rôle crucial dans le développement des reins. Il a été démontré que l'inhibition du SRAA menait à un développement anormal des reins chez de très jeunes souris. L'administration de médicaments qui agissent directement sur le SRAA, tels que le candésartan cilexétil, peut altérer le développement normal des reins. Par conséquent, ATACAND PLUS est contre-indiqué chez les enfants âgés de < 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

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 carcinogène

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 2 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 selon lesquelles le candésartan cilexétil ou l'hydrochlorothiazide est carcinogène.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr Atacand® Plus

(comprimés de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raison d'utiliser ce médicament :
ATACAND PLUS abaisse la tension artérielle élevée (hypertension).

Effets de ce médicament :
ATACAND PLUS est une association de deux médicaments, le candésartan cilexétil et l'hydrochlorothiazide.

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

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Ne prenez pas ATACAND PLUS :

- Si vous êtes allergique au candésartan cilexétil, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient non médicinal de la préparation.
- Si vous souffrez d'une grave maladie du foie.
- Si vous souffrez d'une grave maladie des reins.
- Si vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfamides (sulfas); pour la plupart d'entre eux, le nom de leur ingrédient médicinal finit par «-MIDE».
- Si vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et que vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins.
- Si vous avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout ARA (tout médicament de la même classe qu'ATACAND). 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 ATACAND PLUS pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même entraîner son décès.
- Si vous allaitez. ATACAND PLUS passe dans le lait maternel.
- Si l'enfant est âgé de moins d'un an.
- Si vous êtes atteint de la goutte.
- Si vous avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
    - intolérance au galactose
    - déficit en lactase de Lapp
    - syndrome de malabsorption du glucose-galactose

  étant donné que le lactose est un ingrédient non médicinal d'ATACAND PLUS.

Ingrédients médicinaux :
Candésartan cilexétil et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux :
Amidon de maïs, carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, lactose, oxyde de fer, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

ATACAND PLUS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez ATACAND PLUS, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Avant d'utiliser ATACAND PLUS, 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 avez un trouble au foie.
- Si vous avez un trouble aux reins.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

- Si vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle. L'association avec ATACAND PLUS 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 médicinal, qui finit par «-PRIL».
- Si vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Si vous souffrez d'insuffisance cardiaque.
- Si vous êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie, du cœur ou des reins.
- Si vous êtes atteint de lupus.
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- Si vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium, un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de «pilule qui élimine l'eau») ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole).
- 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 que contient ATACAND PLUS 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 ATACAND PLUS 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 ATACAND PLUS. 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 ATACAND PLUS. 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 ATACAND PLUS :

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

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez ATACAND PLUS exactement comme votre médecin l'a prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.

On peut prendre ATACAND PLUS avec ou sans aliments, mais on doit le prendre de la même façon chaque jour. Avalez les comprimés ATACAND PLUS avec un verre d'eau.

Si la prise d'ATACAND PLUS cause des maux d'estomac, on peut le prendre avec des aliments ou du lait.

Pour vous aider à faire le suivi de vos doses, ATACAND PLUS est présenté dans une plaquette-calendrier avec un jour de la semaine imprimé au dos de chaque alvéole. Entamez la plaquette par le comprimé qui correspond au jour de la semaine et continuez à prendre les comprimés dans l'ordre jusqu'à ce qu'il n'en reste plus.

Il y a 14 comprimés identifiés aux jours de la semaine et un comprimé supplémentaire pour un total de 15. Les 15 comprimés sont tous identiques, y compris celui marqué «Prenez ce comprimé à la fin». Une fois que vous aurez fini de prendre les 14 comprimés identifiés aux jours de la semaine, prenez le comprimé marqué «Prenez ce comprimé à la fin» avant de commencer votre prochaine plaquette.

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

Ne transférez pas les comprimés ATACAND PLUS dans un autre contenant. Pour protéger vos comprimés ATACAND PLUS, 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 d'ATACAND PLUS est personnalisée.

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

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une dose trop forte d'ATACAND PLUS, 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 d'ATACAND PLUS 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 dose suivante. 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, augmentation du volume des glandes de la bouche;
- saignement sous la peau, éruption cutanée, plaques rouges sur la peau, démangeaisons;
- somnolence, insomnie;
- baisse de la libido;
- infections de la gorge;
- toux.

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

ATACAND PLUS peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces tests et interprétera les résultats.

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		**Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiate-ment des soins médicaux**
		Seulement dans les cas graves	**Dans tous les cas**	
Fréquent	**Tension artérielle basse :** étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère Peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout	√		
	Hausse ou baisse du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	
	Tachycardie : augmentation des battements cardiaques		√	
	Œdème : 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 des reins : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		**Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiate-ment des soins médicaux**
		Seulement dans les cas graves	**Dans tous les cas**	
	Troubles du foie : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
	Hausse du taux de sucre dans le sang : mictions fréquentes, soif et faim	√		
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques 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		√	

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		**Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiate-ment des soins médicaux**
		Seulement dans les cas graves	**Dans tous les cas**	
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 dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements		√	
	Lupus : apparition ou aggravation de cette maladie		√	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Bien que les comprimés ATACAND PLUS soient protégés par la plaquette alvéolée, il est préférable de conserver l'emballage à température ambiante normale (15 à 30 °C) et dans un endroit sec. Ne gardez pas ATACAND PLUS dans la salle de bain.

- **Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.** Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils voudront vous imiter.

- Ne conservez pas et n'utilisez pas ATACAND PLUS 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 au : 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 obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :
www.astrazeneca.ca
ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc., au :
Renseignements – 1-800-461-3787
Customer Inquiries – 1-800-668-6000

COPYRIGHT 2001 – 2016 ASTRAZENECA CANADA INC.

Cette notice a été préparée par :
AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

ATACAND® PLUS et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.
Fabriqué sous licence de Takeda Pharmaceutical Company Ltd.

©AstraZeneca 2001 – 2016

Dernière révision : 19 février 2016