

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rTEVA-CANDESARTAN/HCTZ
Comprimés de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide

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

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II + diurétique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de révision :
Le 25 juillet 2016

N° de contrôle de la présentation : 194369

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	38

Pr^rTEVA-CANDESARTAN/HCTZ
Comprimés de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 16 mg/12,5 mg et 32 mg/12,5 mg	amidon pré-gélifié, carmellose calcique, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge (teneur à 16 mg/12,5 mg seulement), poloxamer 188, povidone, stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui cette association est appropriée.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ n'est pas indiqué pour le traitement initial (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La posologie de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ doit être individualisée. La dose de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ doit être déterminée par ajustement posologique de chacun des agents séparément.

Personnes âgées (> 65 ans)

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été notée eu égard aux effets indésirables observés chez les patients âgés et ceux observés chez les patients plus jeunes, mais comme on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles, la prudence demeure de mise.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétel/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.
- Compte tenu de la présence d'hydrochlorothiazide dans la préparation, cet agent est également contre-indiqué chez les patients souffrant d'anurie, ainsi que chez les patients hypersensibles aux autres sulfamides (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).
- Grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Grossesse).
- Allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et 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 ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) et Fonction rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénineangiotensine (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 $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de surface corporelle).
- Patients atteints de la goutte.
- Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs (AT_1) de l'angiotensine II (ARA) pendant la grossesse peut entraîner de la morbidité et même la mort chez le fœtus. En cas de grossesse, on doit interrompre l'administration de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ le plus tôt possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations et cas particuliers, Grossesse).

Appareil cardiovasculaire

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le candésartan cilexétel, un composant de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, 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 ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ 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 de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, 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

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de candésartan cilexétil et, dans certains cas, après la prise de la première dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolhémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à la dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements ainsi que chez les patients subissant une chirurgie avec anesthésie. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la tension artérielle. Il faut aussi tenir compte de ce phénomène chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

Étant donné que la diminution de la postcharge consécutive à l'administration de vasodilatateurs est moins prononcée chez les patients qui souffrent de sténose aortique, on peut craindre, sur le plan théorique, que l'irrigation coronarienne de ces patients soit plus faible.

Système endocrinien et métabolisme

Métabolisme

Il faut surveiller de près les signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique (hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie) chez les patients à qui l'on administre de l'hydrochlorothiazide ou d'autres des diurétiques thiazidiques.

On recommande d'effectuer des mesures périodiques des électrolytes sériques, afin de déceler, le cas échéant, une perturbation du bilan électrolytique. Les signes et symptômes avant-coureurs de déséquilibre hydro-électrolytique comprennent les manifestations suivantes : xérostomie, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire,

hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements.

Une hypokaliémie peut survenir, en particulier en cas de diurèse subite, en présence de cirrhose grave ou après un traitement prolongé.

Peut également contribuer à l'hypokaliémie une perturbation de l'apport électrolytique oral. L'hypokaliémie peut augmenter la sensibilité du cœur aux effets toxiques des digitaliques ou entraîner une réponse exagérée à ces agents (p. ex. augmentation de l'irritabilité des ventricules).

Sauf en cas de circonstances extraordinaires (comme en présence d'hépatopathie ou de néphropathie), les cas de carence en chlorure pendant un traitement par les thiazides sont généralement légers et ne requièrent pas de traitement spécifique. Une hyponatrémie de dilution peut survenir par temps chaud chez les patients œdémateux, problème dont le traitement adéquat consiste en une restriction liquidienne plutôt qu'en un apport de sel, sauf dans les rares cas où l'hyponatrémie menace le pronostic vital. En cas de déplétion sodée franche toutefois, le traitement de choix est la recharge en sodium.

L'administration de thiazides peut entraîner une hyperuricémie ou précipiter une crise de goutte aiguë chez certains patients.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'iode lié aux protéines sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

On a signalé que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion de magnésium, ce qui peut favoriser l'hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium, ce qui peut entraîner une légère élévation intermittente des concentrations sériques de calcium en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée évoque la possibilité d'une hyperparathyroïdie. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des épreuves de la fonction des parathyroïdes.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut perturber la tolérance au glucose. Il peut en outre être associé à une hausse des taux de cholestérol et de triglycérides. Cependant, vu les doses contenues dans les comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, seuls des effets minimes ont été observés.

Généralités

Conduite et utilisation de machines

L'effet de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines n'a pas été étudié, mais compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide affecte cette capacité. Les patients sous TEVA-CANDESARTAN/HCTZ qui conduisent ou font fonctionner des machines doivent être

conscients du fait que ce médicament peut parfois produire des étourdissements et de la lassitude durant le traitement de l'hypertension.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Les thiazides doivent être administrés avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'hépatopathie évolutive, car un déséquilibre hydro-électrolytique, même mineur, peut précipiter un coma hépatique.

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients souffrant d'hépatopathie chronique légère ou modérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

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

Aucune étude n'a été menée chez les insuffisants hépatiques avec l'association fixe de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se manifester chez certains patients, qu'ils aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

On a signalé que l'hydrochlorothiazide peut entraîner une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux aigu disséminé.

Troubles oculaires

Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

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

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

Considérations périopératoires

Les thiazides peuvent entraîner une augmentation de la réponse à la tubocurarine.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

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

L'emploi de candésartan cilexétel doit être accompagné d'une évaluation appropriée de la fonction rénale. Les thiazides doivent être employés avec prudence.

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 30-80 mL/min/1,73m² de surface corporelle; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

Compte tenu de la présence d'hydrochlorothiazide dans la préparation, TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Transplantation rénale

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

Hyperazotémie

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Si une hyperazotémie ou une oligurie surviennent au cours du traitement d'une néphropathie évolutive grave, il faut interrompre l'administration de ce diurétique.

Populations et cas particuliers

Grossesse : TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS). Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine comportent un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales s'ils sont employés pendant la grossesse. L'administration de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse.

Bien que les données épidémiologiques concernant le risque d'effets tératogènes consécutif à l'exposition aux IECA (une autre classe d'agents thérapeutiques qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine-aldostérone) durant la grossesse ne soient pas concluantes, on ne peut exclure la possibilité d'une légère augmentation du risque. Compte tenu des données dont on dispose actuellement sur le risque associé aux ARA, il se peut qu'il existe un risque semblable avec cette classe de médicament. Par conséquent, les patientes qui envisagent une grossesse devraient prendre un antihypertenseur de rechange dont le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi. En cas de grossesse pendant le traitement par un ARA, on doit interrompre immédiatement la prise d'antagonistes de l'angiotensine II et, au besoin, commencer un traitement de rechange.

D'après nos connaissances, l'utilisation d'un ARA durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse entraîne des effets toxiques chez le fœtus humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne), ainsi que chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Il existe peu de données avec l'hydrochlorothiazide durant la grossesse, particulièrement au cours du premier trimestre. Les diurétiques thiazidiques traversent le placenta et sont décelables dans le sang du cordon ombilical. L'utilisation courante de l'hydrochlorothiazide ou d'autres diurétiques chez les femmes enceintes, mais par ailleurs en bonne santé, n'est pas recommandée. 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 réactions indésirables qui sont survenues chez des adultes. Les diurétiques ne préviennent pas la toxémie gravidique et il n'existe pas de preuve satisfaisante qu'ils sont utiles dans son traitement.

Données provenant des études menées chez l'animal : Une diminution du taux de survie et une augmentation de la fréquence des cas d'hydronéphrose ont été observées chez les petits de rates ayant reçu des doses orales de candésartan cilexétel ≥ 10 mg/kg/jour vers la fin de la grossesse ainsi que durant l'allaitement. L'administration d'une dose orale de candésartan cilexétel de 3 mg/kg/jour à des lapines gravides a entraîné une toxicité maternelle (réduction du poids corporel et mortalité), mais aucun effet indésirable sur la survie, le poids, le développement externe, viscéral ou squelettique des fœtus n'a été observé dans le cas des femelles qui ont survécu. Aucune toxicité maternelle ni effet indésirable sur le développement fœtal n'ont été observés chez des souris gravides ayant reçu doses orales de candésartan cilexétel ≤ 1000 mg/kg/jour.

Allaitement : On ignore si le candésartan est excrété dans le lait maternel, mais on a décelé des taux importants dans le lait des rates allaitantes. Les thiazides passent dans le lait maternel. Étant donné que plusieurs médicaments se retrouvent dans le lait maternel et qu'ils peuvent nuire au nourrisson, le médecin doit décider s'il vaut mieux interrompre l'administration du médicament ou, compte tenu de l'importance du traitement pour la mère, arrêter l'allaitement.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

Exposition *in utero* : On devrait surveiller de près les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez nourrissons ayant été exposés *in utero* à un ARA. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une irrigation rénale adéquates. Une exsanguino-transfusion peut s'avérer nécessaire pour faire céder l'hypotension ou pour compenser une fonction rénale altérée, cependant, les quelques fois où ces interventions ont été utilisées, les bienfaits cliniques n'ont pas été particulièrement importants. Le candésartan cilexétel n'est pas éliminé par hémodialyse.

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été notée eu égard aux effets indésirables observés chez les patients âgés et ceux observés chez les patients plus jeunes, mais comme on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles, la prudence demeure de mise.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide a été évaluée chez plus de 2500 hypertendus, dont plus de 700 ont été traités pendant 6 mois ou plus et 500 pendant environ 1 an ou plus. L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide a été administrée à 1025 patients dans les études à double insu contrôlées par placebo destinées à étayer la préparation à 16 mg/12,5 mg. Environ 600 patients ont reçu l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg. L'exposition globale s'élève à 977 années-patients. L'innocuité des préparations à teneur plus élevée, soit 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg, a également été évaluée. Dans les études cliniques contrôlées, 718 patients ont reçu l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et 1155 patients ont reçu celle à 32 mg/25 mg, ce qui correspond à une exposition totale de 107,8 et 175,3 années-patients respectivement.

En général, les effets indésirables observés dans les diverses études cliniques contrôlées sur l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide (doses de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide allant jusqu'à 32 mg et 25 mg respectivement) ont été légers et transitoires. Aucune association n'a été observée entre la fréquence des effets indésirables et l'âge ou le sexe des patients.

Lors des études cliniques, le taux d'abandon du traitement en raison d'effets secondaires a été de 2,3 – 3,3 % chez les patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et de 2,7 – 4,3 % chez les sujets sous placebo. Dans les études menées avec l'association à 16 mg/12,5 mg, la fréquence d'effets indésirables sérieux observés avec cette association médicamenteuse a été de 2,7 % (71 patients sur 2582). La fréquence d'effets indésirables sérieux a été moins élevée avec les préparations à 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg, s'élevant au plus à 0,8 % (5 patients sur 664) dans le groupe sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/25 mg.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Aucune association n'a été observée entre la fréquence globale des effets indésirables et l'âge ou le sexe des patients dans les études contrôlées à double insu destinées à étayer l'usage de l'association candésartan cilxétile/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg. Le tableau I présente les effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients sous candésartan cilxétile/hydrochlorothiazide lors de ces études, peu importe s'ils ont un lien ou non avec le médicament.

Tableau I — Effets indésirables observés chez ≥ 1 % des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg, indépendamment du lien possible avec le médicament.

	Candésartan cilexétel/ hydrochlorothiazide (n = 1025)	Candésartan cilexétel (n = 749)	Hydrochlorothiazide (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
Douleur abdominale	1,3	1,7	0,7	1,1
Appareil urinaire				
Infection des voies urinaires	1,6	1,3	1,8	1,0
Appareil digestif				
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
Appareil cardiovasculaire				
Tachycardie	1,3	0,9	1,2	0,8
Anomalies de l'ÉCG	1,2	1,2	0,3	0,8
Œdème périphérique	1,1	1,6	2,2	1,3
Douleur thoracique	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
Système nerveux/ troubles psychiatriques	4,3	7,6	7,6	7,0
Céphalées	3,1	3,9	2,0	1,5
Étourdissements	2,0	2,0	3,0	1,9
Blessures				
Appareil respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	3,7	5,1	5,6	1,9
Symptômes pseudogrippaux	2,8	2,3	3,0	2,9
Sinusite	2,3	2,9	3,5	1,9
Bronchite	2,1	2,8	2,5	2,5
Pharyngite	1,4	0,9	1,0	1,7
Toux	0,9	2,3	1,7	1,0
Rhinite	1,2	1,5	1,2	0,4

Le tableau II présente les effets indésirables observés chez $\geq 1\%$ des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg lors des études à double insu contrôlées par placebo, peu importe s'ils ont un lien ou non avec le médicament.

Tableau II — Effets indésirables observés chez $\geq 1\%$ des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg ou 32 mg/25 mg, indépendamment du lien possible avec le médicament.

	Candésartan cilexétel/ hydrochlorothiazide (n = 1873)		Candésartan cilexétel (n = 1188)	Hydrochlorothiazide (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
Appareil digestif					
Diarrhée	1,1	0,4	0,7	0,4	1,8
Troubles métaboliques					
Dyslipidémie	3,3	2,5	1,9	0,4	0
Système nerveux/ troubles psychiatriques					
Étourdissements	2,5	2,9	1,3	2,4	0,6
Céphalées	2,4	2,0	5,1	7,6	7,4
Appareil respiratoire					
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 peu fréquents (< 1 %) observés dans les essais cliniques

Candésartan cilexétel

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez < 1 % des patients (chez plus de un patient, à une fréquence supérieure à celle observée dans les groupes sous placebo) lors des essais cliniques contrôlés :

Organisme entier : Allergie, asthénie, douleur, syncope.

Appareil cardiovasculaire : Angine de poitrine, insuffisance circulatoire, bouffées vasomotrices, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie périphérique, thrombophlébite.

Systèmes nerveux central et périphérique : Hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, vertige.

Appareil digestif : Constipation, dyspepsie, xérostomie, odontalgie.

Appareil auditif : Acouphène.

Métabolisme et nutrition : Diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie.

Appareil locomoteur : Arthrite, arthropathie, myalgie, myopathie, douleurs osseuses, troubles tendineux.

Hématologie : Anémie, épistaxis.

Symptômes psychiatriques : Dépression, impuissance, névrose.

Appareil reproducteur : Symptômes ménopausiques.

Mécanismes de résistance : Otite.

Appareil respiratoire : Laryngite.

Peau : Eczéma, prurit, éruptions cutanées, troubles cutanés, transpiration, urticaire (rares cas).

Appareil urinaire : Anomalies urinaires, cystite.

Yeux : Conjonctivite.

Aucun signe n'a permis d'affirmer avec certitude qu'il existe une relation dose-réponse pour aucun des effets indésirables les plus courants.

Résultats anormaux des épreuves hématologiques et biochimiques

Épreuves de laboratoire

L'administration de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide a rarement été associée à des modifications cliniquement importantes des paramètres habituels de laboratoire lors des essais contrôlés.

Épreuves de la fonction hépatique : Une élévation de l'AST et de l'ALT (supérieure à 3 fois la LSN) a été observée chez 0,9 % des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide dans les essais cliniques contrôlés, comparativement à 0 % chez les patients sous placebo. Une hausse mineure de l'AST a été observée dans des cas isolés chez des patients ayant reçu du candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Potassium sérique : Une légère augmentation du potassium (hausse moyenne de 0,1 mEq/L) a été observée chez des hypertendus sous candésartan cilexétel en monothérapie, mais rarement cette hausse a-t-elle eu une importance clinique. Parmi les patients ayant reçu l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide dans les essais cliniques contrôlés, 0,6 % ont présenté une kaliémie se situant en deçà de la limite inférieure critique prédéfinie. De rares cas d'augmentation du potassium sérique ont été observés chez des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide. Ont également été observés des cas de diminution du sodium chez ces patients.

Hémoglobine et hématoците : Une légère diminution de l'hémoglobine et de l'hématoците a été observée chez les patients ayant reçu le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, mais rarement cette diminution a-t-elle eu une importance clinique. Parmi les patients ayant reçu l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide dans les essais cliniques contrôlés, 0,9 % ont présenté une hémoglobémie se situant en deçà de la limite inférieure critique prédéfinie.

Glucose sanguin : Dans les essais cliniques contrôlés, 1,0 % des patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide ont connu une hausse de la glycémie, proportion qui ne s'est élevée qu'à 0,2 % chez les patients sous placebo.

Hyperuricémie : Les taux sériques d'acide urique ont subi une hausse chez 1,1 % des patients ayant reçu l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et chez 0,4 % des patients sous placebo.

Créatinine et urée : Des cas d'augmentation de la créatinine et de l'urée ont été observés chez les patients sous candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Candésartan cilexétel

De rares cas d'œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue) ont été signalés chez des patients ayant reçu du candésartan cilexétel.

D'autres comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas de troubles rénaux, y compris d'insuffisance rénale chez des personnes sensibles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale pour la définition de patients sensibles).

De très rares cas d'anomalies de la fonction hépatique ou d'hépatite ont été signalés.

De très rares cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose constituent d'autres manifestations indésirables signalées avec le candésartan cilexétel, mais sans qu'un lien de cause à effet avec le médicament ait pu être établi.

Des cas de douleur et de faiblesse musculaires, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients ayant reçu des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Hydrochlorothiazide

Des effets secondaires cliniques potentiellement sérieux tels que jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique), pancréatite, leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie, hypoplasie médullaire, anémie hémolytique, réactions de photosensibilité, vascularite nécrosante (angéite), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, réactions anaphylactiques, détresse respiratoire (y compris des cas de pneumopathie et d'œdème pulmonaire), hypokaliémie, dysfonctionnement rénal, néphrite interstitielle, myopie aiguë, glaucome à angle fermé aigu, lupus érythémateux disséminé et lupus érythémateux cutané ont été signalés avec l'hydrochlorothiazide.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

isoenzymes CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ou CYP 3A4 du cytochrome P450.

Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du tableau III se base soit sur des comptes rendus d'observation ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).

Tableau III — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Agents qui font augmenter les taux de potassium sériques	T	Le candésartan cilexétel diminue 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 utilisés qu'en cas d'hypokaliémie documentée, et leur administration doit être accompagnée d'une mesure régulière de la kaliémie. Les substituts de sel à base de potassium doivent également être utilisés avec prudence. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques ou le passage à l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide peut atténuer l'effet que le candésartan cilexétel peut avoir sur le potassium sérique.
Alcool, barbituriques et 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.
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.	
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène, dompéridone et 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 prokinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiant par voie orale)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La déplétion de la concentration sérique du potassium augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller l'équilibre glycémique. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir une concentration sérique de potassium adéquate et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthyldopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs administrés en concomitance.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Chez certains patients, l'administration d'un AINS peut affaiblir les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs 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 de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et d'un AINS, il y a lieu de surveiller étroitement le patient pour déterminer si le diurétique entraîne l'effet voulu. Il faut procéder avec prudence lors de l'administration concomitante d'ARA et d'AINS, surtout chez les patients plus âgés et chez ceux ayant une carence volumique. On doit hydrater les patients de manière adéquate et envisager la surveillance de la fonction rénale après l'instauration du traitement et périodiquement par la suite. 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	C	L'administration concomitante	On doit surveiller étroitement le

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
compris le cyclophosphamide et le méthotrexate		de diurétiques thiazidiques pourrait diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélodépresseurs.	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 cilexétel à des volontaires sains.	
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 l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide 2 à 4 heures avant ou 6 heures après l'administration du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du candésartan/hydrochlorothiazide, au besoin.
Corticostéroïdes, hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Une accentuation de la déplétion électrolytique, particulièrement une hypokaliémie, peut se produire lors d'une administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Cyclosporine	T	Peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications ressemblant à la goutte.	Surveiller attentivement la concentration sérique d'acide urique et ajuster la dose de médicaments, au besoin.
Diazoxide	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques intensifie l'effet hyperglycémique du diazoxide.	Surveiller la glycémie; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétique peut s'imposer chez les patients atteints de diabète.
Digoxine	EC	Un traitement d'association comprenant du candésartan cilexétel et de la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la C _{max} pour la digoxine en comparaison avec	La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et de digoxine. Surveiller étroitement la concentration des électrolytes et de digoxine.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		la digoxine administrée seule. De même, le traitement d'association n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la C _{max} pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétel administré seul. Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, p. ex. hypokaliémie et hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.	Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de la digoxine ou de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, au besoin.
Diurétiques	EC	Les patients prenant des diurétiques, et particulièrement ceux dont le traitement a été entrepris récemment, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle au début du traitement par le candésartan cilexétel.	On peut réduire au minimum la possibilité d'une hypotension symptomatique produite par TEVA-CANDESARTAN/HCTZ en interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement avec TEVA-CANDESARTAN/HCTZ et/ou en réduisant la dose initiale de candésartan cilexétel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été repérée avec les diurétiques thiazidiques. En règle générale, lorsque l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide est utilisée, il est inutile d'administrer d'autres diurétiques.
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	ET	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)	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

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide en concomitance est contre-indiqué chez les patients atteints de la goutte (voir CONTRE-INDICATIONS).
Méthyl dopa	C	Des documents scientifiques contiennent des rapports de cas d'anémie hémolytique liée à l'emploi concomitant d'hydrochlorothiazide et de méthyl dopa.	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 de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.
Myorelaxants de la classe des curares, p. ex. le tubocurarine	CT	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 de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, la dose du lithium devrait être réduite de 50% et il faut surveiller étroitement la concentration de lithium. Il faut surveiller attentivement la concentration sérique de lithium si des sels de lithium doivent être administrés.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	L'administration concomitante d'un agent thiazidique avec des suppléments de calcium ou de vitamine D peut potentialiser la hausse de la calcémie. Les agents thiazidiques	Surveiller la concentration sérique de calcium, particulièrement à l'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium. Il pourrait être

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
		réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os.	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.
Warfarine	EC	L'administration d'une dose unique quotidienne de 16 mg de candésartan cilexétil, à l'état d'équilibre, n'a produit aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick chez des sujets stabilisés avec de la warfarine.	

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

Interactions médicament-aliments

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ peut être pris avec ou sans aliment (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) doit être individualisée. L'association à teneurs fixes n'est pas destinée au traitement initial. La posologie de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ doit être déterminée en ajustant séparément la dose nécessaire de chacun des deux composants.

Dose recommandée et ajustement posologique

On peut administrer, une fois par jour, un comprimé TEVA-CANDESARTAN/HCTZ à 16 mg/12,5 mg ou à 32 mg/12,5 mg chez les patients dont la tension artérielle a pu être stabilisée à l'aide des deux composants, administrés séparément, aux doses correspondant à celles de l'association fixe (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte de tout traitement antihypertensif antérieur, du degré d'hypertension, de la restriction sodée ainsi que des autres facteurs cliniques pertinents.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture, mais de préférence à la même heure chaque jour ou peu s'en faut.

Administration de candésartan cilexétil en monothérapie

La dose initiale de candésartan cilexétil est de 16 mg une fois par jour. La dose quotidienne totale devrait se situer entre 8 mg et 32 mg. Il ne semble pas que l'administration de doses supérieures à 32 mg réduise davantage la tension artérielle, et du reste, l'expérience concernant l'administration de telles doses est limitée. La plus grande partie de l'effet antihypertenseur s'observe en moins de 2 semaines, et au bout de 4, la réduction de la tension artérielle a généralement atteint son apogée. Dans le cas des patients chez qui le volume intravasculaire pourrait être plus faible (p. ex. les patients sous diurétiques, en particulier ceux qui souffrent d'insuffisance rénale), on doit envisager d'administrer une plus petite dose. Si l'administration de candésartan cilexétil seul ne suffit pas à maîtriser les chiffres tensionnels, un diurétique thiazidique peut être ajouté au traitement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Diurétiques).

Traitement concomitant par un diurétique

L'administration de candésartan cilexétil, chez les patients qui prennent des diurétiques, doit être amorcée avec prudence, car la volhémie de ces derniers peut être plus faible, ce qui risque de les exposer à l'hypotension en cas de traitement antihypertenseur additionnel.

Si possible, il faut interrompre l'administration de tous les diurétiques deux ou trois jours avant le début du traitement par le candésartan cilexétil, cela afin de réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement par les diurétiques, on administrera alors le candésartan cilexétil avec précaution, tout en surveillant étroitement la tension artérielle. La dose devra ensuite être ajustée en fonction de la réponse de chaque patient.

Considérations posologiques dans certains cas particuliers

Insuffisance hépatique

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

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

Insuffisance rénale

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 30-80 mL/min/1,73m² de surface corporelle).

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m² de surface corporelle) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Personnes âgées (> 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ chez les personnes âgées, mais comme on ne peut écarter la possibilité que celles-ci soient plus sensibles au médicament, on recommande de l'administrer avec prudence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les enfants.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient doit prendre la dose de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ omise le plus tôt possible s'il s'est écoulé moins de 12 heures depuis le moment où il aurait dû la prendre, puis poursuivre ensuite son traitement selon son horaire habituel. S'il s'est écoulé plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose omise, mais plutôt la suivante, à l'heure prévue.

Le patient ne doit jamais prendre deux fois plus de comprimés TEVA-CANDESARTAN/HCTZ pour compenser l'oubli d'une dose.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

Comme il n'existe pas de directives spécifiques concernant le traitement du surdosage par l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, il faut administrer un traitement de soutien symptomatique.

Candésartan cilexétel

Il existe peu de données concernant le surdosage de candésartan cilexétel chez l'être humain. Les manifestations les plus probables d'un surdosage devraient être l'hypotension, des étourdissements et de la tachycardie, mais une bradycardie pourrait se produire par suite d'une stimulation parasympathique réflexe (vagale). On peut également observer de la soif, des arythmies ventriculaires, une sédation/altération de l'état de conscience et des crampes musculaires. En cas d'hypotension symptomatique, administrer un traitement de soutien approprié et surveiller les signes vitaux. Placer le patient en décubitus dorsal, les jambes relevées, et si cette mesure n'est pas suffisante, augmenter le volume plasmatique en administrant une perfusion, par exemple du soluté physiologique isotonique. Des sympathomimétiques peuvent également être administrés si les mesures mentionnées ci-dessus sont insuffisantes. Certains comptes rendus font état de surdosage (≤ 672 mg de candésartan cilexétel) dans lesquels les patients ont récupéré sans séquelle.

L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer le candésartan cilexétel du plasma.

Hydrochlorothiazide

Les signes et les symptômes le plus souvent observés avec l'ingestion de doses trop fortes sont ceux d'une déplétion des électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si le patient reçoit également des digitaliques, l'hypokaliémie peut alors accentuer les arythmies cardiaques. On ignore quelle quantité d'hydrochlorothiazide est éliminée par hémodialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) est un médicament qui combine l'action du candésartan cilexétel, un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, à celle d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

Candésartan cilexétel

Le candésartan cilexétel contrecarre l'angiotensine II en bloquant le récepteur (AT₁) auquel se lie cette dernière. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Ses effets comprennent la vasoconstriction, la stimulation de la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption rénale du sodium.

Lors de son absorption dans le tractus gastro-intestinal, le promédicament qu'est le candésartan cilexétel est rapidement transformé en candésartan, le principe actif.

Le candésartan agit en bloquant sélectivement la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs AT₁ des divers tissus de l'organisme — comme le muscle vasculaire lisse et les surrénales —, ce qui inhibe l'effet vasoconstricteur de cette hormone ainsi que ses effets sur la sécrétion d'aldostérone. Son action est donc indépendante de la synthèse de l'angiotensine II. Plusieurs tissus contiennent un autre type de récepteur de l'angiotensine, les récepteurs AT₂, mais jusqu'à présent, on ne leur a pas découvert de rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. Du reste, le candésartan possède une activité beaucoup plus élevée pour les récepteurs AT₁ (> 10 000 fois) que pour les récepteurs AT₂. En effet, non seulement le candésartan se lie-t-il fortement aux récepteurs AT₁, de plus, sa vitesse de dissociation est lente.

Le candésartan n'inhibe pas l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), ou kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui décompose la bradykinine. Il ne se lie pas non plus à d'autres récepteurs d'hormones ou canaux ioniques importants pour la régulation cardiovasculaire, et par le fait même n'en bloque pas la fonction.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un agent diurétique et antihypertenseur qui modifie le mécanisme de réabsorption des électrolytes dans les tubes rénaux. Il inhibe la réabsorption active du sodium — au niveau des tubes distaux principalement — et favorise l'excrétion du sodium, des ions chlorure et de l'eau. L'hydrochlorothiazide entraîne une augmentation dose-dépendante de l'excrétion rénale du potassium et du magnésium, tandis que la réabsorption du calcium est

accrue. Bien que ce composé soit principalement salidiurétique, des études *in vitro* ont montré qu'il possède un effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique, effet qui semble être relativement spécifique de l'enzyme des tubes rénaux. En effet, l'hydrochlorothiazide ne se concentre pas suffisamment dans les érythrocytes ou le cerveau pour influencer l'anhydrase carbonique contenue dans ces tissus.

Utile dans le traitement de l'hypertension, l'hydrochlorothiazide peut être employé seul ou en association, comme agent d'appoint, avec d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'a pas d'incidence sur la tension artérielle normale.

Pharmacodynamie

Candésartan cilexétel

Le candésartan inhibe l'effet vasopresseur d'une perfusion d'angiotensine II de manière dose-dépendante. Après l'administration quotidienne de 8 mg de candésartan cilexétel pendant une semaine, l'effet vasopresseur de l'angiotensine II accusait une inhibition d'environ 90 % quatre à huit heures après l'administration du médicament (t_{max}), inhibition persistante, car encore d'environ 50 % au bout de 24 heures. Après administration d'une dose unique ou de doses répétées de candésartan cilexétel à des sujets en bonne santé, l'activité de la rénine plasmatique et les concentrations plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II ont augmenté de manière dose-dépendante. Une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone a été observée après administration de 32 mg de candésartan cilexétel à des patients atteints d'hypertension.

Hydrochlorothiazide

L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste dans les 2 heures qui suivent son administration par voie orale et atteint son maximum en 4 heures environ. L'activité diurétique se maintient durant 6 à 12 heures.

Pharmacocinétique

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

Candésartan cilexétel

Absorption : La biodisponibilité absolue du candésartan, estimée d'après les données obtenues après l'administration d'une dose orale sous forme de comprimé, est d'environ 15 %. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) s'observe 3 à 4 heures après l'ingestion des comprimés. Les aliments ne perturbent pas la biodisponibilité du candésartan administré sous forme de candésartan cilexétel.

Distribution : Le volume de distribution du candésartan est de 0,13 L/kg. Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %) et ne pénètre pas dans les hématies. La liaison du candésartan aux protéines demeure constante bien après que les concentrations plasmatiques aient dépassé la plage des doses recommandées. Le candésartan, a-t-on montré, traverse la

barrière hémato-encéphalique chez le rat ; il traverse également le placenta et se distribue dans l'organisme du fœtus.

Métabolisme : Au cours de son absorption dans le tractus gastro-intestinal, le candésartan cilexétel subit une hydrolyse rapide et complète au niveau de sa fonction ester, réaction à l'issue de laquelle le produit est bioactivé en candésartan libre. Le produit subit également un métabolisme hépatique mineur au cours duquel se produit une *O*-déséthylation qui aboutit à la formation d'un métabolite inactif. Les études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P₄₅₀ joue un rôle dans la biotransformation du candésartan en son métabolite inactif. D'après les données obtenues *in vitro*, il ne devrait pas y avoir d'interaction entre ce médicament et les agents dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P₄₅₀.

Excrétion : La clairance plasmatique totale du candésartan est de 0,37 mL/min/kg et la clairance rénale, de 0,19 mL/min/kg. Le candésartan est excrété principalement tel quel, dans l'urine et les fèces (par l'intermédiaire de la bile). Après administration du produit par voie orale, environ 26 % de la dose de candésartan cilexétel est excrétée dans l'urine. Après administration d'une dose orale de candésartan cilexétel marqué au ¹⁴C, environ 33 % de la radioactivité se retrouve dans l'urine et environ 67 % provient des fèces. Après administration intraveineuse toutefois, l'urine contient quelque 59 % de la radioactivité, et les fèces, environ 36 %. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du médicament. La demi-vie d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Après administration d'une dose unique ou de doses répétées, la pharmacocinétique du candésartan est linéaire jusqu'à concurrence de 32 mg. L'administration répétée de candésartan cilexétel une fois par jour n'entraîne pas d'accumulation de candésartan ou de son métabolite inactif dans le sérum.

Hydrochlorothiazide

Absorption : L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité absolue est d'environ 70 %. L'ingestion concomitante d'aliments augmente l'absorption d'environ 15 %.

Distribution : La biodisponibilité peut être plus faible chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et d'œdème important. L'hydrochlorothiazide se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 60 % et son volume de distribution apparent avoisine le 0,8 L/kg.

Excrétion : Comme il n'est pas métabolisé, l'hydrochlorothiazide est excrété presque entièrement tel quel, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures et environ 70 % de la dose orale est éliminée dans l'urine en moins de 48 heures. La demi-vie de l'hydrochlorothiazide demeure la même (8 heures) lorsque l'administration a lieu sous forme de combinaison avec le candésartan cilexétel. De plus, l'administration de doses répétées du produit combiné, comparativement à l'administration d'hydrochlorothiazide seul, ne donne lieu à aucune accumulation du diurétique.

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

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique ; il est excrété dans le lait maternel.

Populations et états particuliers

Personnes âgées : Par comparaison avec ce que l'on observe chez des sujets plus jeunes ayant reçu la même dose, les concentrations plasmatiques de candésartan sont plus élevées chez les personnes âgées (≥ 65 ans) (augmentation de la C_{max} et de l'ASC d'environ 50 % et 80 % respectivement). La pharmacocinétique du candésartan est linéaire chez les personnes âgées, et l'administration répétée d'une dose quotidienne n'entraîne pas d'accumulation de candésartan ou de son métabolite inactif dans le sérum.

Sexe : On n'a pas trouvé de différence entre la pharmacocinétique observée chez la femme et la pharmacocinétique observée chez l'homme.

Insuffisance hépatique :

Insuffisance hépatique légère ou modérée : Une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du candésartan a été observée, mais aucune accumulation du médicament n'a été constatée dans le plasma de ces patients.

Insuffisance hépatique modérée ou grave : La C_{max} et l'ASC ont accusé une hausse allant jusqu'à cinq ordres de grandeur chez un très petit groupe de patients ayant reçu une dose unique de candésartan de 16 mg (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

Insuffisance rénale :

Insuffisance rénale légère ou modérée (Cl_{Cr} de 31 à 60 mL/min/1,73 m²) : La C_{max} et l'ASC du candésartan ont augmenté de respectivement 40 % – 60 % et de 50 % – 90 % durant l'administration répétée, mais la demi-vie ($t_{1/2}$) n'a pas varié par rapport à celle qu'on observe chez les sujets présentant une fonction rénale normale ($Cl_{Cr} > 60$ mL/min/1,73 m²). On n'a pas observé d'accumulation du médicament dans le plasma.

Insuffisance rénale grave (Cl_{Cr} entre 15 et 30 mL/min/1,73 m²) : L'augmentation de la C_{max} et l'augmentation de l'ASC étaient de 40 % – 60 % et de 110 % respectivement. La demi-vie terminale du candésartan était à peu près deux fois plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. Ces modifications ont entraîné une certaine accumulation du médicament dans le plasma de ces patients.

Patients sous hémodialyse : La pharmacocinétique du candésartan est semblable à celle observée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver ce médicament entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) est offert sous forme de comprimés de 16 mg/12,5 mg et 32 mg/12,5 mg.

Composition

Chaque comprimé contient 16 mg/12,5 mg ou 32 mg/12,5 mg de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégéliné, cellulose microcristalline, carmellose calcique, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge (comprimés à 16 mg/12,5 mg), poloxamer 188, povidone et stéarate de magnésium.

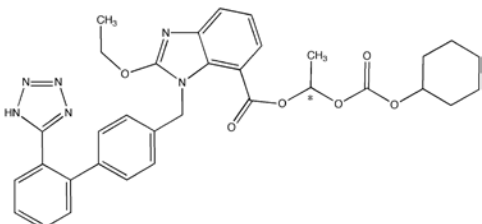
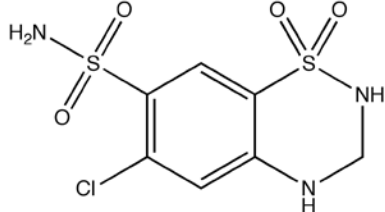
Conditionnement

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ à 16 mg/12,5 mg : Comprimés biconvexes rose pâle en forme de capsule portant une rainure d'un côté et, en relief, l'inscription « C | 16 », ainsi qu'une rainure de l'autre. Offerts en flacons de polyéthylène de 30 et 100 comprimés et en doses unitaires de 30 comprimés.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ à 32 mg/12,5 mg : Comprimés biconvexes blancs à blanc cassé en forme de capsule portant une rainure d'un côté et, en relief, l'inscription « C | 32 », ainsi qu'une rainure de l'autre. Offerts en flacons de polyéthylène de 30 comprimés et en doses unitaires de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination courante :	Candésartan cilexétil	Hydrochlorothiazide
Dénomination systématique :	(±)-1-[[Cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]éthyl-2-éthoxy-1-[[2'-(1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1 <i>H</i> -benzimidazole-7-carboxylate	6-Chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide
Formule moléculaire :	C ₃₃ H ₃₄ N ₆ O ₆	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
Masse moléculaire :	610,66	297,74
Formule développée :		
Propriétés physico-chimiques		
Description :	Le candésartan cilexétil se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé.	Poudre cristalline blanche ou presque blanche.
Solubilité :	Le candésartan cilexétil est insoluble dans l'alcool isopropylique, l'alcool butylique et l'acétonitrile. Il est légèrement soluble dans le chlorure de méthylène et se dissout bien dans l'acétone et le diméthylsulfoxyde.	L'hydrochlorothiazide est légèrement soluble dans l'eau, mais il se dissout librement en milieu alcalin (solution d'hydroxyde de sodium).
pKa :	6,0 ± 0,1	—
Point de fusion :	160,6 °C – 162,3 °C	268°C
Hygroscopicité :	Augmentation de moins de 0,1 % du poids après exposition à un taux d'humidité relative de 80 % pendant 24 heures.	—

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de candésartan cilexétel/HCTZ à 32 mg/25 mg — TEVA-CANDESARTAN/HCTZ (Teva Pharmaceutical Industries Ltd) et Atacand® Plus (AstraZeneca Canada inc., Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux traitements et deux séquences, menée en deux périodes chez 23 hommes et femmes à jeun en bonne santé ayant reçu une dose unique des médicaments à l'étude.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Candésartan (1 × 32 mg candésartan / 1 × 25 mg hydrochlorothiazide) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	2826,58 2966,99 (33)	2945,16 3011,42 (33)	95,97	90,37 – 101,93
ASC _I (ng•h/mL)	2883,44 3023,88 (32)	2997,43 3063,86 (23)	96,20	90,62 – 102,12
C _{max} (ng/mL)	224,09 243,17 (42)	247,82 264,04 (36)	90,42	78,68 – 103,92
t _{max} [§] (h)	5,14 (31)	4,57 (34)		
t _{1/2} [§] (h)	10,29 (33)	10,19 (28)		

* Comprimés Teva-Candesartan/HCTZ à 32 mg/25 mg (Teva Canada Limitée).

† Comprimés Atacand® Plus à 32 mg/25 mg (AstraZeneca Canada inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Hydrochlorothiazide (1 × 32 mg candésartan / 1 × 25 mg hydrochlorothiazide) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	1117,565 1167,595 (33)	1147,605 1178,393 (25)	97,38	93,63 - 101,29
ASC _I (ng•h/mL)	1131,066 1181,937 (33)	1161,636 1193,165 (25)	97,37	93,60 - 101,29
C _{max} (ng/mL)	173,841 183,352 (34)	179,119 184,261 (25)	97,05	89,13 - 105,68
t _{max} [§] (h)	1,69 (36)	1,51 (42)		
t _{1/2} [§] (h)	9,78 (14)	9,60 (13)		

* Comprimés Teva-Candesartan/HCTZ à 32 mg/25 mg (Teva Canada Limitée).

† Comprimés Atacand® Plus à 32 mg/25 mg (AstraZeneca Canada inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Candésartan cilexétel

Dans l'hypertension, le candésartan cilexétel produit une réduction dose-dépendante de la tension artérielle. Il réduit la résistance périphérique générale, mais n'a que peu d'effet sur la fréquence cardiaque, le volume systolique et le débit cardiaque. Aucune hypotension consécutive à la première dose n'a été observée avec le candésartan cilexétel lors des essais cliniques contrôlés.

La majeure partie de l'effet antihypertenseur a été observé moins de deux semaines après le début du traitement et le plein effet, au bout de quatre. L'effet antihypertenseur du produit administré une fois par jour s'est maintenu pendant 24 heures, le rapport de la tension minimale à la tension minimale étant généralement supérieur à 80 %. L'ajout de candésartan cilexétel à l'hydrochlorothiazide produit un effet hypotenseur additif.

L'effet antihypertenseur est semblable chez les hommes et les femmes ainsi que chez les patients de plus ou de moins de 65 ans. Bien que ses effets soient légèrement moins prononcés chez les Noirs (une population possédant généralement de faibles taux de rénine) que chez les Blancs, le candésartan réduit la tension artérielle de façon efficace, peu importe la race.

Lors d'études à long terme, c'est-à-dire d'une durée allant jusqu'à un an, l'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétel s'est maintenue, et aucun effet de rebond n'a été observé après un arrêt brusque du traitement.

Le candésartan cilexétel réduit également l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension ou d'oligoalbuminurie. L'administration de doses de candésartan cilexétel de 8 à 16 mg n'a eu aucun effet sur l'HbA_{1c} moyenne lors d'une étude de 12 semaines menée chez 161 patients atteints d'hypertension légère et de diabète de type 2.

Comparaison des effets antihypertenseurs

L'efficacité antihypertensive du candésartan cilexétel et celle du losartan potassique ont été comparées à leur dose unique quotidienne maximale respective, soit 32 mg et 100 mg, chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée. En moyenne, le candésartan cilexétel a réduit la tension artérielle systolique et diastolique de 2 à 3 mmHg de plus que le losartan potassique, peu importe que la mesure ait été prise au moment où les concentrations étaient maximales ou minimales. Chacun des agents a été bien toléré.

Candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide

Le candésartan cilexétel et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertenseurs additifs. Chez les hypertendus, l'administration d'une dose unique de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide produit un effet antihypertenseur qui débute généralement dans les 2 heures suivant la prise du médicament. Dans le cadre d'un traitement continu, la majeure partie de l'effet antihypertenseur s'observe en moins de 4 semaines et persiste avec la poursuite du traitement. L'administration de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide une fois par jour produit une réduction dose-dépendante efficace et en douceur de la tension artérielle sur 24 heures, la différence entre l'effet maximal et l'effet minimal étant peu prononcée durant l'intervalle posologique. L'association médicamenteuse ne produit pas d'augmentation réflexe de la fréquence cardiaque et il ne semble pas qu'elle entraîne d'hypotension grave ou exagérée après la première dose, ni que l'interruption du traitement donne lieu à un effet de rebond.

Les études à répartition aléatoire contrôlées par placebo effectuées avec les teneurs de 32 mg/12,5 mg et de 32 mg/25 mg montrent que l'administration quotidienne de candésartan hydrochlorothiazide/hydrochlorothiazide produit une diminution dose-dépendante de la tension artérielle. L'association médicamenteuse a produit une réduction de la tension artérielle supérieure à celle produite par chacun des deux agents administré seul, la différence étant en l'occurrence statistiquement significative. La proportion de patients dont la tension artérielle a été maîtrisée était plus élevée et l'effet de l'association médicamenteuse était en lien avec la dose administrée.

Le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide produit des effets semblables, peu importe l'âge ou le sexe des patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Dans une étude *in vitro*, l'ajout d'hydrochlorothiazide en concentration de 10^{-5} M n'a pas eu d'incidence sur l'inhibition de la liaison de l'angiotensine II marquée à l' 125 I à son récepteur par le candésartan.

L'administration de 10 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide à rats spontanément hypertendus conscients n'a eu aucun effet sur leur tension artérielle. Par contre, associé à une dose de 0,1 ou de 1 mg/kg de candésartan cilexétel, l'hydrochlorothiazide a intensifié de manière synergique la réduction de la tension artérielle produite par le candésartan cilexétel.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau IV — Toxicité aiguë.

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Gavage	Rat	M F	Candésartan cilexétel : > 2000 HCTZ : > 1000

Toxicité chronique

Le potentiel de toxicité du candésartan cilexétel a été évalué dans une série d'essais sur la toxicité orale de doses répétées administrées pendant une période allant jusqu'à 13 semaines chez le rat et le chien. On a conclu que le niveau posologique « sans effet toxique » (DSET) était de 1 mg/10 mg par kg/jour chez le rat.

Tableau V — Toxicité de doses orales répétées

Espèce/souche	N ^{bre} d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne de candésartan cilexétel/HCTZ (mg/kg)	Résultats
Rat / Fischer 344/DuCrj	10 M + 10 F	4 semaines Alimentaire	0/0 0/10 300/0 3/10 30/10 300/10	Aucun décès ni anomalie liés au traitement relativement aux signes cliniques, à la chimie urinaire ou à la pathologie macroscopique, ou après analyse d'urine ou ophtalmoscopie. (du poids corporel, de la consommation d'aliments, du poids du cœur et de l'osmolalité et (de la basophilie des tubules rénaux, de l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires dans les groupes sous 300/0 et 300/10. (du volume urinaire, de la consommation d'eau, de l'azote uréique, du cholestérol total et atrophie de la zone glomérulée, ↓ de l'osmolalité, des érythrocytes, de l'hématocrite et des concentrations d'hémoglobine et de triglycérides dans les groupes sous 300/0, 30/10 et 300/10. (de la créatinine, de la phosphatase alcaline, de la LAP et du phosphore inorganique dans les groupes sous 30/10 et 300/10. (du potassium chez les M des groupes sous 300/0 et 30/10 ainsi que chez les M et F du groupe sous 300/10. Les F du groupe sous 3/10 ont présenté une augmentation de la diurèse, de la consommation d'eau, de la phosphatase alcaline et de la LAP, ainsi qu'une atrophie de la zone glomérulée. ↓des ions chlorure chez les F des groupes sous 0/10 et 3/10.
Rat / Fischer 344/DuCrj	10 M + 10 F	13 semaines Alimentaire	0/0 1/10 10/10 100/10	Aucun décès ou signe d'anomalie. Absence d'interaction toxicocinétique entre le candésartan cilexétel et l'HCTZ. ↑de la basophilie des tubules rénaux, de la calcification des papilles rénales, de l'azote uréique du sang, du phosphore inorganique et (du calcium, des protéines totales, des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite dans les groupes sous 10/10 et 100/10. Atrophie de la zone glomérulée, présence de cylindres urinaires, de taches blanches aux reins et (de la créatinine et du volume corpusculaire dans le groupe sous 100/10.
Rat / Fischer 344/DuCrj	10 M + 10 F	13 semaines Alimentaire	0/0 0/30 100/0 100/30	Aucun décès ou signe d'anomalie. Effets toxiques, notamment basophilie des tubules rénaux et érosion/régénération de l'estomac dans le groupe sous 100/30. (du poids corporel, de l'osmolalité urinaire et (de la consommation d'eau, du volume urinaire, de l'azote sérique et (des altérations pathologiques susmentionnés avec l'administration concomitante. (de la créatinine sérique et du phosphore inorganique ainsi que raccourcissement du temps de Quick et du temps de céphaline activée dans le groupe sous 100/30.

Espèce/souche	Nbre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne de candésartan cilexétil/HCTZ (mg/kg)	Résultats
Beagle	3 M + 3 F	4 semaines Alimentaire	0/0 0/10 4/0 20/0 100/0 4/10 20/10 100/10	Sacrifice de 2 mâles après la 11 ^e et la 24 ^e doses et décès de 3 femelles : deux après la 10 ^e dose et une autre après la 14 ^e dose dans le groupe sous 100/10 (n = 6), en raison d'une baisse de l'activité locomotrice, de l'absence de consommation d'aliments et d'une hausse des concentrations plasmatiques d'azote uréique et de la créatinine. (de la régénération des tubules rénaux, hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, érosion ou ulcération de l'estomac chez la plupart des animaux du groupe sous 100/10 et chez certains animaux du groupe sous 20/10. Autres anomalies : (de l'osmolalité, des réticulocytes, du chlorure et du potassium et (de l'azote uréique, du calcium, du potassium inorganique, de la créatinine, des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine dans plusieurs groupes, hormis le groupe témoin.
Beagle	3 M + 3 F	13 semaines Alimentaire	0/0 0.8/10 4/10 20/10	Sacrifice de 2 femelles après la 31 ^e et la 38 ^e doses dans le groupe sous 20/10, en raison d'une réduction des mouvements et de la consommation d'aliments, de l'hypothermie, de la pâleur des muqueuses conjonctivale et orale et de la constipation. Ces femelles présentaient une (de l'azote uréique sérique, de la créatinine, des phosphates inorganiques et une (des ions sodium et chlorure. Leurs reins présentaient une dilatation des tubules, une régénération grave des tubules rénaux, une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, ainsi qu'une vacuolisation et une calcification des papilles. Leur estomac présentait des érosions, une hémorragie et une calcification de la muqueuse ; également, signes d'atrophie des glandes. (de la pression osmotique urinaire dans le groupe sous 20/10 et chez les femelles des groupes sous 0,8/10 et 4/10 et (des concentrations de sodium chez ces femelles. Aucun des autres animaux sacrifiés au moment prévu ne présentait d'altération liée au traitement, hormis les altérations histologiques observées dans les reins.
Beagle	3 M + 3 F	3 F 13 semaines Alimentaire	0/0 4/0 0/30 4/30	Aucun décès lié au traitement ni signe ou symptôme de toxicité grave n'ont été observés chez aucun des animaux. Une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires a été observée chez les animaux ayant reçu les doses de 4/0 et 4/30. (du volume urinaire et (du potassium sérique dans les groupes sous 0/30 et 4/30.

Études sur la reproduction et le développement

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez des rats, des souris et des lapins. Des effets sur le poids corporel de la mère et sur celui du fœtus ont été observés chez le rat avec la dose de 100 mg/10 mg/kg/jour de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, ainsi qu'un effet mineur sur le squelette des fœtus à la dose de 30 mg/10 mg/kg/jour. Le niveau posologique sans effet indésirable observé chez les rats était de 10 mg/10 mg/kg. Les effets toxiques observés chez la mère étaient semblables après la monothérapie qu'après le traitement d'association. Aucun effet sur la mère ou sur le fœtus n'a été observé chez la souris à des doses allant jusqu'à 1000 mg/10 mg par kg par jour. Chez le lapin, on a observé une toxicité chez la mère, suivie d'une perte du fœtus et de la mort à des doses ≥ 1 mg/10 mg/kg. L'ajout d'hydrochlorothiazide n'a pas modifié de manière 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 néonatales et fœtales tardives 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, le candésartan cilexétil et l'hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les enfants âgés de < 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pouvoir mutagène

Le candésartan cilexétil et l'hydrochlorothiazide, dans un rapport de 1:2, n'a pas produit d'effet génotoxique dans une série d'études *in vitro* sur les bactéries et d'études *in vivo*. Ces études ont montré que le candésartan cilexétil n'a pas d'effet mutagène synergique lorsqu'il est administré avec de l'hydrochlorothiazide. Compte de toutes les études menées sur cette association comme telle ainsi que sur ses constituants, la probabilité que l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide soit génotoxique chez l'être humain est, conclue-t-on, extrêmement faible.

Pouvoir carcinogène

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

Le pouvoir carcinogène du candésartan cilexétil a été étudié chez le rat (50 mâles et 50 femelles par groupe) après administration, par le biais de l'alimentation, de doses de 100, 300 ou 1000 mg/kg/jour pendant 24 mois. Aucune modification du profil tumoral n'a été observée. Aucune modification du profil tumoral n'a été observée non plus dans une étude de 2 ans menée chez la souris, dans le cadre de laquelle les animaux ont reçu des doses quotidiennes de candésartan cilexétil de 3, 10, 30 ou 100 mg/kg/jour administrées par gavage.

Il n'existe aucune preuve que le candésartan cilexétil ou l'hydrochlorothiazide soient carcinogènes.

RÉFÉRENCES

1. Bell TP, DeQuattro V, Lasseter KC, Ruff D, Hardison JD, Cushing D, Kezer AE, Michelson EL. Effective dose range of candesartan cilexetil for systemic hypertension. *Am J of Cardiology* 1999; 83: 272-275.
2. Bönner G for the Multicentre Study Group. Antihypertensive efficacy and tolerability of candesartan–hydrochlorothiazide 32 mg / 12.5 mg and 32 mg / 25 mg in patients not optimally controlled with candesartan monotherapy. *Blood Pressure* 2008; 17 (Suppl 2): 22–30.
3. Delacrétaç E, Nussberger J, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR. Characterization of the angiotensin II receptor antagonist TCV-116 in healthy volunteers. *Hypertension* 1995; 25: 14-21.
4. Edes I, for the Multicentre Study Group. Combination therapy with candesartan cilexetil 32 mg and hydrochlorothiazide 25 mg provides the full additive antihypertensive effect of the components. A randomized, doubleblind, parallel-group study in primary care. *Clin Drug Invest* 2009;29(5):293-304.
5. Malerczyk C, Fuchs B, Belz GG, Roll S, Butzer R, Breithaupt-Grogler, Herrmann V, Magin SG, Högemann A, Voith B, Mutschler E. Angiotensin II antagonism and plasma radioreceptor-kinetics of candesartan in man. *Br J of Clin Pharmacol* 1998; 45: 567-573.
6. Oparil S, Levine JH, Zuschke CA, Gradman AH, Ripley E, Jones DW, Hardison JD, Cushing DJ, Prasad R, Michelson EL. Effects of candesartan cilexetil in patients with severe systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 289-293.
7. Papademetriou V, Reif M, Henry D, Neutel JM, Levine JH, Hardison D et al. Combination therapy with candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide in patients with systemic hypertension. *J Clin Hypertens* 2000; 2: 2-8.
8. Philipp T, Letzel H, Arens H-J. Dose-finding study of candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *J of Hum Hypertension* 1997; 11 (suppl 2): S67-S68.
9. Plouin PF. Combination therapy with candesartan cilexetil plus hydrochlorothiazide in patients unresponsive to low-dose hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertension* 1997; 11(suppl 2): S65-S66.
10. Monographie de ^{Pr} ATACAND® PLUS, AstraZeneca Canada Inc. Numéro de contrôle de la présentation : 187943, date de révision : 19 février 2016.
11. Étude de biodisponibilité comparative de deux préparations de candésartan/HCTZ administrées en dose unique chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

**PARTIE III :
RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr^eTEVA-CANDESARTAN/HCTZ
(comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide)**

Avant de commencer à prendre TEVA-CANDESARTAN/HCTZ et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, lisez ce dépliant attentivement. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ. 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 TEVA-CANDESARTAN/HCTZ.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ abaisse la tension artérielle élevée (hypertension).

Les effets de ce médicament :

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est une association de deux médicaments, le candésartan cilexétel l'hydrochlorothiazide.

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

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

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

Ne prenez pas TEVA-CANDESARTAN/HCTZ si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- Vous êtes allergique au candésartan cilexétel, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de la préparation.
- Vous souffrez d'une grave maladie du foie.
- Vous souffrez d'une grave maladie des reins.
- Vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfamides (sulfas); pour la plupart d'entre eux, le nom de leur ingrédient médicamenteux finit par « MIDE ».

- Vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins.
- Vous avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout ARA (tout médicament de la même classe que TEVA-CANDESARTAN/HCTZ). 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.
- Vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre TEVA-CANDESARTAN/HCTZ pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même entraîner son décès.
- Vous allaitez. TEVA-CANDESARTAN/HCTZ passe dans le lait maternel.
- L'enfant est âgé de moins d'un an.
- Vous êtes atteint de la goutte.
- Vous avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - Intolérance au galactose
 - Déficit en lactase de Lapp
 - Syndrome de malabsorption du glucose-galactose étant donné que le lactose est un ingrédient non médicamenteux de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ

L'ingrédient médicamenteux est :

Le candésartan cilexétel et l'hydrochlorothiazide.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon pré-gélatinisé, carmellose calcique, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge (comprimés à 16 mg/12,5 mg), poloxamer 188, povidone, stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est offert en comprimés de 16 mg/12,5 mg et 32 mg/12,5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse
TEVA-CANDESARTAN/HCTZ ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous vous apercevez que vous êtes enceinte pendant le traitement, cessez de prendre ce médicament et communiquez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Avant de prendre TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, faites part à votre médecin des renseignements suivants :

- 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.
- Vous avez un trouble au foie.
- Vous avez un trouble aux reins.
- Vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle. L'association avec TEVA-CANDESARTAN/HCTZ n'est pas recommandée.
- 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 ».
- Vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Vous souffrez d'insuffisance cardiaque.
- Vous êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie, du cœur ou des reins.
- Vous êtes atteint de lupus.
- Vous êtes sous dialyse.
- Vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- Vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de « pilule qui élimine l'eau ») ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole).
- Vous suivez un régime hyposodé.
- Vous avez moins de 18 ans.
- Vous devez subir une opération ou une intervention dentaire sous anesthésie.
- Vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

L'hydrochlorothiazide que contient TEVA-CANDESARTAN/HCTZ 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 TEVA-CANDESARTAN/HCTZ 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 TEVA-CANDESARTAN/HCTZ. 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 TEVA-CANDESARTAN/HCTZ. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent se produire, particulièrement après la première dose ou après l'augmentation de la dose.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-CANDESARTAN/HCTZ :

- 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 TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, 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.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

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

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

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

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

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

Dose habituelle pour adultes :

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

La posologie de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ est différente pour chaque personne.

TEVA-CANDESARTAN/HCTZ ne doit pas être utilisé pour le traitement initial de l'hypertension, mais seulement après stabilisation sous chacun des constituants individuels (candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide).

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une dose trop forte de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, communiquez immédiatement avec votre médecin, infirmière, ou pharmacien, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ et qu'il ne s'est pas écoulé plus de 12 heures depuis le moment où vous auriez dû la prendre, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli et poursuivez ensuite votre traitement comme d'habitude. Par contre, s'il s'est écoulé plus de 12 heures, laissez tomber la dose oubliée et prenez tout simplement la suivante, à l'heure prévue. Ne prenez pas une double dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- mal de dos ou douleur dans les jambes, crampes, spasmes et douleur musculaires, faiblesse, agitation;
- étourdissements, sensation de picotement dans les doigts, mal de tête;
- constipation, diarrhée, nausées, vomissements, baisse de l'appétit, maux d'estomac, 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.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent			
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 de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	
Tachycardie :		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez
augmentation des battements de cœur			
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		√	
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 de cœur irréguliers		√	
Rare			
Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexplicée, sensibilité ou faiblesse musculaires, urine brunâtre/foncée		√	
Diminution du nombre de globules		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez
blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe			
Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (« bleus »), saignements, fatigue et faiblesse		√	
Très rare			
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : peau qui pèle gravement, particulièrement au niveau de la bouche et des yeux			√
Inconnu			
Troubles oculaires : - Myopie : myopie ou vision trouble d'apparition soudaine - Glaucome : pression accrue dans l'œil, douleur oculaire			√
Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements		√	
Apparition ou aggravation du lupus		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-CANDESARTAN/HCTZ, communiquez avec votre médecin,

infirmière ou pharmacien.

ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Bien que les comprimés TEVA-CANDESARTAN/HCTZ soient protégés par leur emballage, il est préférable de les conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C), dans un endroit sec. Ne gardez pas TEVA-CANDESARTAN/HCTZ 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 auront tendance à vous imiter.
- Ne conservez pas vos comprimés TEVA-CANDESARTAN/HCTZ passé la date de péremption indiquée sur l'emballage. Débarrassez-vous des médicaments dont vous n'avez plus besoin de manière appropriée. Pour des conseils à ce sujet, adressez-vous à votre pharmacien.

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 25 juillet 2016

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration pourrait nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (**anglais**),
1 (877) 777-9117 (**français**)