

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr APO-CANDESARTAN/HCTZ**

Comprimés de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide

Comprimés, 16 mg / 12,5 mg, à 32 mg / 12,5 mg et 32 mg / 25 mg, voie orale

USP

Antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II + diurétique (C09DA06)

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date de l'approbation initiale :  
25 septembre 2012

Date de révision :  
06 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279470

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS – Appareil Respiratoire</a>	2024-02
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS – Fonction Visuelle</a>	2024-02

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES , CONCENTRATIONS , COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants.....	15
7.1.4 Personnes âgées .....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	16
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	20

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	20
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>22</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.3	Interactions médicament-comportement.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament .....	22
9.5	Interactions médicament-aliment.....	30
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	30
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	30
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>30</b>
10.1	Mode d'action.....	30
10.2	Pharmacodynamie .....	31
10.3	Pharmacocinétique .....	32
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>34</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>35</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>36</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	36
	Hypertension essentielle .....	36
14.2	Étude de biodisponibilité comparatives .....	37
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>41</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>41</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>46</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>47</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

APO-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui un traitement d'association est approprié.

APO-CANDESARTAN/HCTZ n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

#### 1.1 Enfants

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune différence générale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, mais il ne faut pas écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées. La prudence est recommandée (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

APO-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients atteints d'anurie et patients présentant une hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfamides, en raison de la composante hydrochlorothiazide (voir [Système immunitaire](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).
- Grossesse (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Allaitement (voir [7.1.2 Allaitement](#)).
- Enfants âgés de moins de 1 an.

- Association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) ou une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [Double blocage du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#) et [Fonction rénale](#), et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase.
- Patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [Clcr] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- L'administration d'antagonistes des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec APO-CANDESARTAN/HCTZ (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Une fois la tension artérielle du patient stabilisée avec les composants individuels, on pourra passer à un comprimé APO-CANDESARTAN/HCTZ à 16 mg / 12,5 mg, à 32 mg / 12,5 mg ou à 32 mg / 25 mg une fois par jour si les doses qui ont servi à stabiliser le patient sont les mêmes que celles de l'association fixe (voir [1 INDICATIONS](#)).

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

#### Candésartan cilexétile en monothérapie

La dose initiale recommandée de candésartan cilexétile est de 16 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes totales de candésartan cilexétile devraient varier entre 8 et 32 mg. Les doses

supérieures à 32 mg n'ont pas semblé avoir un plus grand effet sur la réduction de la tension artérielle, et l'expérience avec de telles doses est relativement minime. L'effet antihypertensif est presque complet après 2 semaines de traitement, et la réduction maximale de la tension artérielle est généralement obtenue après 4 semaines. Chez les patients dont le volume intravasculaire est peut-être réduit (p. ex. patients traités avec des diurétiques, surtout les insuffisants rénaux), il faut envisager l'administration d'une dose plus faible. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec APO-CANDESARTAN/HCTZ en monothérapie, on peut ajouter un diurétique thiazidique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### Traitement diurétique concomitant

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

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

En règle générale, le traitement concomitant par un diurétique n'est pas nécessaire lorsque APO-CANDESARTAN/HCTZ est utilisé.

### Ajustements posologiques en présence de pathologies

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

APO-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Insuffisance rénale :** Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (c.-à-d. Cl<sub>cr</sub> entre 30 et 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle).

APO-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (Cl<sub>cr</sub> < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### Ajustements posologiques chez les populations particulières

**Enfants (< 18 ans) :** L'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucun ajustement posologique d'APO-CANDESARTAN/HCTZ n'est requis chez les patients âgés. Il ne faut cependant pas écarter la possibilité d'une sensibilité

accrue chez certaines personnes âgées et, par conséquent, la prudence est recommandée (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

#### 4.4 Administration

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

#### 4.5 Dose oubliée

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

Il ne faut jamais prendre une double dose d'APO-CANDESARTAN/HCTZ pour compenser les doses oubliées.

### 5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée spécifique sur la prise en charge du surdosage avec APO-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide). Un traitement de soutien doit être administré en fonction des symptômes présents.

#### Candésartan cilexétel

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

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

#### Hydrochlorothiazide

Les symptômes de surdosage les plus souvent observés avec l'hydrochlorothiazide sont ceux qui sont causés par la perte d'électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation résultant d'une diurèse excessive. En cas d'administration concomitante d'un dérivé digitalique, l'hypokaliémie peut intensifier l'arythmie cardiaque. La quantité d'hydrochlorothiazide éliminée par l'hémodialyse n'a pas été déterminée.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES , CONCENTRATIONS , COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 Formes pharmaceutiques, teneurs et composition**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé à 16 mg / 12,5 mg, à 32 mg / 12,5 mg et à 32 mg / 25 mg	Amidon de maïs, carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de fer rouge euroxide (utilisé dans les comprimés à 16 mg / 12,5 mg et à 32 mg / 25 mg), stéarate de magnésium, triacétine et oxyde de fer jaune

APO-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) est offert en comprimés à 16 mg / 12,5 mg, à 32 mg / 12,5 mg et à 32 mg / 25 mg.

APO-CANDESARTAN/HCTZ à 16 mg / 12,5 mg : sont de couleur pêche, en forme de capsule et biconvexes; ils portent l'inscription « APO » et une rainure partielle d'un côté, et « 16 | 12.5 » de l'autre; ils contiennent 16 mg de candésartan cilexétel et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Ils sont présentés en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 100 et de 500 comprimés.

APO-CANDESARTAN/HCTZ à 32 mg / 12,5 mg : sont de couleur jaune, en forme de gélule et biconvexes; ils portent l'inscription « APO » et une rainure partielle d'un côté, et « 32 | 12.5 » de l'autre; ils contiennent 32 mg de candésartan cilexétel et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Ils sont présentés en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

APO-CANDESARTAN/HCTZ à 32 mg / 25 mg : sont de couleur rose à rose pâle, en forme de gélule et biconvexes; ils portent l'inscription « APO » et une rainure partielle d'un côté, et « 32 | 25 » de l'autre; ils contiennent 32 mg de candésartan cilexétel et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Ils sont présentés en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

### Cancérogénèse et mutagenèse

**Cancer de la peau non mélanique :** Certaines études épidémiologiques ont signalé un risque accru de cancer de la peau non mélanique (carcinome basocellulaire [CBC] et carcinome

spinocellulaire [CSC]) après un traitement par l'hydrochlorothiazide. Le risque peut s'accroître avec l'utilisation cumulative du médicament (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). L'action photosensibilisante de l'hydrochlorothiazide pourrait favoriser l'apparition d'un cancer de la peau non mélanique (voir [Hydrochlorothiazide](#)).

Il faut informer les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide du risque possible de cancer de la peau non mélanique. Il faut les aviser d'inspecter leur peau sur une base régulière à la recherche de nouvelles lésions ainsi que de modifications aux lésions existantes, et de signaler rapidement la présence de toute lésion cutanée suspecte. Il faut également aviser les patients de limiter leur exposition aux rayons du soleil, d'éviter les lits de bronzage et de se protéger adéquatement (p. ex. utiliser un écran solaire à large spectre ayant un FPS de 30 ou plus, porter des vêtements et un chapeau) lorsqu'ils s'exposent au soleil ou aux rayons UV afin de réduire au minimum le risque de cancer de la peau.

Des solutions de rechange à l'hydrochlorothiazide peuvent être envisagées pour les patients qui sont exposés à un risque particulièrement élevé de cancer de la peau non mélanique (p. ex. ceux qui ont la peau claire, qui ont des antécédents personnels ou familiaux connus de cancer de la peau, qui sont sous traitement immunosuppresseur, etc.) (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

## 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 d'APO-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 à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation d'APO-CANDESARTAN/HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris le candésartan cilexétel, un composant d'APO-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 :** Une hypotension symptomatique est apparue à l'occasion après l'administration de candésartan cilexétil. Une telle hypotension est plus susceptible d'apparaître chez les patients présentant une carence volumique à la suite d'un traitement avec des diurétiques, d'un régime hyposodé, d'une dialyse, de diarrhée, de vomissements, ou subissant une intervention chirurgicale sous anesthésie. Chez ces patients, en raison de la possibilité d'une chute de la tension artérielle, il faut entreprendre le traitement sous surveillance médicale étroite. Des considérations de même ordre s'appliquent aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou d'une maladie vasculaire cérébrale, car une baisse excessive de la tension artérielle chez ces patients peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

### Système endocrinien et métabolisme

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

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

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

L'hypokaliémie est aussi attribuable à une entrave à la prise orale adéquate d'électrolytes.

L'hypokaliémie peut sensibiliser ou exagérer la réponse du cœur aux effets toxiques de la digitaline (p. ex. irritabilité ventriculaire accrue).

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

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

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

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'élimination urinaire du calcium et causer une hausse légère et intermittente du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie prononcée peut traduire une hyperparathyroïdie dissimulée. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer les épreuves de la fonction parathyroïdienne.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut altérer la tolérance au glucose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Des hausses des taux de cholestérol et de triglycérides peuvent être associées à un traitement par des diurétiques thiazidiques. Toutefois, aux doses contenues dans candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, les effets observés étaient minimes.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

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

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une maladie hépatique chronique légère à modérée (voir [Insuffisance hépatique](#)).

APO-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

## Système immunitaire

**Réactions d'hypersensibilité** : Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients, qu'ils aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

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

## Fonction visuelle

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

Le principal recours thérapeutique est de cesser la prise d'APO-CANDESARTAN/HCTZ 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 péri-opératoires

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réactivité à la tubocurarine.

## Fonction rénale

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

L'utilisation d'ARA, y compris le candésartan cilexétel, un composant d'APO-CANDESARTAN/HCTZ, ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (c.-à-d. Clcr entre 30 et 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle) (voir [Insuffisance rénale](#)).

En raison de la composante hydrochlorothiazide, APO-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (Clcr < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Insuffisance rénale](#)).

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

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

## Appareil respiratoire

**Toxicité respiratoire aiguë :** Des cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. Généralement, un œdème pulmonaire apparaît au cours des minutes ou des heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes sont les suivants : dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est soupçonné, il faut arrêter la prise d'APO-CANDESARTAN/HCTZ et administrer un traitement approprié. Il ne faut pas administrer d'hydrochlorothiazide aux patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite de la prise d'hydrochlorothiazide.

## Appareil cutané

**Photosensibilité :** Des réactions de photosensibilité ont été signalées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Si des réactions de photosensibilité surviennent au cours d'un traitement par un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, il faut cesser le traitement.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

APO-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'administration à des femmes enceintes de médicaments qui agissent directement sur le SRAA peut entraîner la morbidité et la mortalité du fœtus et du nouveau-né. Dès que l'on constate une

*APO-CANDESARTAN/HCTZ (Comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) Page 13 de 57*

grossesse, il faut cesser dès que possible le traitement avec APO-CANDESARTAN/HCTZ.

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

On sait que l'emploi d'ARA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse peut entraîner des effets toxiques pour le fœtus (affaiblissement de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification crânienne) et le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) chez l'humain.

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

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

### 7.1.2 Allaitement

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

du traitement pour la mère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.3 Enfants

**Enfants et adolescents (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

APO-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Exposition *in utero*** : Il faut surveiller étroitement l'apparition d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez les nourrissons étant entrés en contact *in utero* avec un ARA. En cas d'oligurie, il faut s'attacher à maintenir la tension artérielle et la perfusion rénale. Une transfusion d'échange ou une dialyse peuvent être nécessaires pour corriger l'hypotension et/ou se substituer à la fonction rénale altérée, mais l'expérience limitée de ces méthodes ne s'est pas accompagnée d'avantages cliniquement significatifs. Le candésartan cilexétil n'est pas éliminé du plasma par la dialyse.

### 7.1.4 Personnes âgées

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

On a évalué l'innocuité candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide chez plus de 2500 patients traités pour hypertension, y compris plus de 700 patients traités pendant six mois ou plus et 500 patients traités pendant environ un an ou plus. Dans des essais à double insu et contrôlés par placebo visant à appuyer l'utilisation candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide à 16 mg / 12,5 mg, l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide a été administrée à 1025 patients hypertendus. Quelque 600 patients ont pris candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg. L'exposition totale s'élève à 977 années-patients. L'innocuité des doses les plus élevées de l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, soit 32 mg / 12,5 mg et 32 mg / 25 mg, a aussi été évaluée. Dans des études cliniques contrôlées, l'association candésartan/hydrochlorothiazide à 32 mg / 12,5 mg a été administrée à 718 patients et celle à 32 mg / 25 mg a été administrée à 1155 patients. Dans le cadre de ces études, l'exposition totale en années-patients était de 107,8 et de 175,3 ans, respectivement.

Les effets indésirables survenus dans les études contrôlées étaient en général légers et transitoires avec différentes doses de l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide (jusqu'à 32 mg de candésartan cilexétil et jusqu'à 25 mg d'hydrochlorothiazide). Aucun lien n'a

été démontré entre l'incidence globale des effets indésirables et l'âge ou le sexe.

Dans des études cliniques contrôlées, on a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables chez 2,3 à 3,3 % et 2,7 à 4,3 % des patients traités avec candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et un placebo, respectivement. Dans des études appuyant la teneur de 16 mg / 12,5 mg, la fréquence des effets indésirables graves observés avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide était de 2,7 % (71 patients sur 2582). L'incidence des effets indésirables graves était plus faible dans les groupes ayant pris l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg / 12,5 mg et à 32 mg / 25 mg, la fréquence la plus élevée (observée dans le groupe sous 32 mg / 25 mg) étant de 0,8 % (5 patients sur 664).

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans des études à double insu, contrôlées par placebo visant à appuyer l'utilisation de l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg / 12,5 mg, on n'a pas observé de lien entre la fréquence générale des manifestations indésirables et l'âge ou le sexe. Dans ces études, les manifestations indésirables suivantes, rapportées avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, se sont produites chez  $\geq 1$  % des patients, quel que soit le lien avec le médicament (voir le [Tableau 2](#)).

**Tableau 2 Manifestations indésirables rapportées avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide chez  $\geq 1$  % des patients, quel que soit le lien de causalité, dans les études à l'appui de l'emploi de la teneur de 16 mg / 12,5 mg**

	Candésartan cilexétel/ hydrochlorothiazide (n = 1025)	Candésartan cilexétel (n = 749)	Hydrochlorothiazide (n = 603)	Placebo (n = 526)
	%	%	%	%
<b>Troubles cardiaques</b>				
tachycardie	1,3	0,9	1,2	0,8
ECG anormal	1,2	1,2	0,3	0,8
œdème périphérique	1,1	1,6	2,2	1,3
douleurs thoraciques	1,0	0,7	1,0	0,6
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				

	<b>Candésartan cilexétil/ hydrochlorothiazide (n = 1025)</b>	<b>Candésartan cilexétil (n = 749)</b>	<b>Hydrochlorothiazide (n = 603)</b>	<b>Placebo (n = 526)</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
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
<b>Troubles généraux</b>				
fatigue	1,4	1,2	1,7	1,0
douleur abdominale	1,3	1,7	0,7	1,1
<b>Infections et infestations</b>				
infection des voies urinaires	1,6	1,3	1,8	1,0
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
hyperuricémie	1,1	0,7	0,8	0,4
hyperglycémie	1,0	0,9	0,5	0,2
Troubles osseux, <b>Musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
dorsalgie	3,8	5,5	5,1	3,0
arthralgie	1,5	1,3	1,3	0,8
<b>Troubles du système nerveux</b>				
céphalées	4,3	7,6	7,6	7,0
étourdissements	3,1	3,9	2,0	1,5
blessures infligées	2,0	2,0	3,0	1,9
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
infections des voies respiratoires supérieures	3,7	5,1	5,6	1,9
symptômes pseudo-grippaux	2,8	2,3	3,0	2,9
sinusite	2,3	2,9	3,5	1,9
bronchite	2,1	2,8	2,5	2,5
pharyngite	1,4	0,9	1,0	1,7
rhinite	1,2	1,5	1,2	0,4
toux	0,9	2,3	1,7	1,0

Dans des études contrôlées, à double insu portant sur l'association candésartan

cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg / 12,5 mg et à 32 mg / 25 mg, les manifestations indésirables ci-dessous, rapportées avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, se sont produites chez  $\geq 1$  % des patients, quel que soit le lien avec le médicament (voir le [Tableau 3](#)).

**Tableau 3 Manifestations indésirables rapportées avec l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg / 12,5 mg et à 32 mg / 25 mg chez  $\geq 1$  % des patients, quel que soit le lien de causalité**

	Candésartan cilexétel/hydrochloro- rothiazide (n = 1873)		Candésartan cilexétel (n = 1188)	Hydrochloro- thiazide (n = 540)	Placebo (n = 163)
	32 mg / 12,5 mg (n = 718)	32 mg / 25 mg (n = 1155)	%	%	%
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
Diarrhée	1,1	0,4	0,7	0,4	1,8
<b>Troubles généraux</b>					
Fatigue	1,1	0,9	0,8	0,4	2,5
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>					
Dyslipidémie	3,3	2,5	1,9	0,4	0
<b>Troubles osseux, musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>					
Dorsalgie	2,4	1,6	1,1	0,6	2,5
Arthralgie	0,6	1,1	0,6	1,1	1,8
<b>Troubles du système nerveux</b>					
Étourdissements	2,5	2,9	1,3	2,4	0,6
Céphalées	2,4	2,0	5,1	7,6	7,4
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>					
Toux	1,4	0,7	0,6	1,3	1,2

	Candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide (n = 1873)		Candésartan cilexétel (n = 1188)	Hydrochloro- thiazide (n = 540)	Placebo (n = 163)
	32 mg / 12,5 mg (n = 718)	32 mg / 25 mg (n = 1155)			
	%	%	%	%	%
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

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

#### Candésartan cilexétel

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

- **Troubles hématologiques** : anémie, épistaxis
- **Organisme entier** : allergie, asthénie, douleurs, syncope
- **Troubles cardiovasculaires** : angine de poitrine, collapsus circulatoire, bouffées vasomotrices, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie périphérique, thrombophlébite
- **Troubles du système nerveux central et périphérique** : hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, vertige
- **Troubles gastro-intestinaux** : constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, mal de dents
- **Troubles auditifs** : acouphène
- **Troubles métaboliques et nutritionnels** : diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie
- **Troubles musculosquelettiques** : arthrite, arthropathie, myalgie, myopathie, douleurs squelettiques, troubles des tendons
- **Troubles psychiatriques** : dépression, impuissance, névrose
- **Troubles de la reproduction** : symptômes de ménopause
- **Mécanismes de résistance** : otite
- **Troubles respiratoires** : laryngite
- **Troubles de la peau** : eczéma, prurit, éruptions cutanées, problèmes cutanés, transpiration, urticaire (rarement)
- **Troubles urinaires** : anomalies urinaires, cystite
- **Troubles de la vision** : conjonctivite

Il n'y avait pas d'indication claire de la présence d'une relation dose-effet pour aucune des

manifestations indésirables les plus courantes.

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives**

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

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

**Créatinine, urée** : Une hausse des concentrations de créatinine et d'urée a été observée avec candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide.

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

**Hyperuricémie** : On a observé des hausses des taux sériques d'acide urique sérique chez 1,1 % des patients traités avec candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide et 0,4 % des patients sous placebo.

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

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

#### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

##### **Candésartan cilexétil**

On a rapporté de rares cas d'œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres et/ou de la

langue) chez des patients traités avec le candésartan cilexétil.

Dans d'autres rapports de pharmacovigilance, on a observé des cas de troubles rénaux, y compris d'insuffisance rénale chez les personnes sensibles (voir [Insuffisance rénale](#)).

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

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

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

### Hydrochlorothiazide

On a rapporté des manifestations indésirables cliniques potentiellement graves avec l'hydrochlorothiazide, notamment :

**Troubles du système sanguin et lymphatique** : anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopenie.

**Troubles oculaires** : glaucome à angle fermé aigu, myopie aiguë, épanchement choroïdien.

**Troubles endocriniens et métaboliques** : hypokaliémie.

**Troubles gastro-intestinaux** : pancréatite.

**Troubles hépatobiliaires** : ictère (ictère cholestatique intrahépatique).

**Troubles du système immunitaire** : réactions anaphylactiques, réactions de photosensibilité.

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux disséminé.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : détresse respiratoire (y compris pneumonie, œdème pulmonaire et syndrome de détresse respiratoire aiguë) (voir [Appareil respiratoire](#)).

**Troubles rénaux et urinaires** : néphrite interstitielle, dysfonction rénale.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

**Troubles vasculaires** : angéite nécrosante (vascularite).

**Cancer de la peau non mélanique** : Certaines études pharmaco-épidémiologiques laissent entendre que l'utilisation croissante d'hydrochlorothiazide est associée à un risque accru de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC). Une revue systématique et une méta-analyse menées par Santé Canada ont indiqué, avec un degré d'incertitude important, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (IC à 95 % : de 112 à 133 cas additionnels) de carcinome épidermoïde par 1000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études d'observation);
- 31 cas additionnels (IC à 95 % : de 24 à 37 cas additionnels) de carcinome basocellulaire par 1000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide

(méta- analyse de 2 études d'observation).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- APO-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine \(SRA\), Fonction rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

### 9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation d'alcool pendant la prise d'APO-CANDESARTAN/HCTZ peut potentialiser le risque d'hypotension orthostatique (voir 9.4 [Interactions médicament-médicament](#))

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le potassium sérique	T	Candésartan cilexéti de réduit la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			trimoxazole) ne doivent être administrés que dans les cas confirmés d'hypokaliémie; il faut alors surveiller fréquemment le taux sérique de potassium. Il faut faire preuve de circonspection dans l'emploi de substituts de sel contenant du potassium.
			La prise concomitante de diurétiques thiazidiques ou le passage à APO-CANDESARTAN/HCTZ peut atténuer l'effet que le candésartan cilexétel peut avoir sur le potassium sérique.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, particulièrement à l'instauration du traitement.
Amantadine	T	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître le risque d'effets indésirables causés par l'amantadine.	Surveiller le patient de près et ajuster la posologie de l'un ou l'autre des médicaments, s'il y a lieu.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller le taux sérique de potassium.
Anticholinergiques (p. ex. atropine, biperidène, 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	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'APO-CANDESARTAN/HCTZ.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiants par voie orale)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La déplétion du taux sérique du potassium augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller l'équilibre glycémique. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir un taux sérique de potassium adéquat 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	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs administrés en concomitance.
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques pourrait diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélodépressifs.	On doit surveiller étroitement le bilan hématologique des patients recevant cette association. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
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	On doit prendre APO-CANDESARTAN/HCTZ 2 à 4 heures avant ou 6 heures après l'administration du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose d' APO-CANDESARTAN/HCTZ, au besoin.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		30 à 35 %.	
Suppléments de calcium et de vitamine D	É	L'administration concomitante d'un agent thiazidique avec des suppléments de calcium ou de vitamine D peut potentialiser la hausse de la calcémie. Les agents thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os.	Surveiller la concentration sérique de calcium, particulièrement à l'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose ou de cesser l'administration de suppléments de calcium et/ou de vitamine D.
Carbamazépine	É	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie d'importance clinique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes, hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Une accentuation de la déplétion électrolytique, particulièrement une hypokaliémie, peut se produire lors d'une administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Cyclosporine	T	Peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications ressemblant à la goutte.	Surveiller attentivement la concentration sérique d'acide urique et ajuster la dose de médicaments, au besoin.
Diazoxide	É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques intensifie l'effet hyperglycémiant 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	La prudence est recommandée lors de l'administration

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		comprenant du candésartan cilexétel et de la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la $C_{max}$ pour la digoxine en comparaison avec la digoxine administrée seule. De même, le traitement d'association n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la $C_{max}$ pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétel administré seul. Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, p. ex. hypokaliémie et hypomagnésémie, augmentent le risque d'effets toxiques liés à la digoxine, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.	concomitante APO-CANDESARTAN/HCTZet de digoxine. Surveiller étroitement la concentration des électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de la digoxine ou APO-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 la possibilité d'une hypotension symptomatique produite par APO-CANDESARTAN/HCTZen interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement avec candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et/ou en réduisant la dose initiale candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide (voir Hypotension et <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été repérée avec les diurétiques thiazidiques. En règle générale,

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			lorsqu APO-CANDESARTAN/HCTZest utilisé, il est inutile d'administrer d'autres diurétiques.
Double blocage du système rénineangiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Les données d'essais cliniques ont révélé que le double blocage du SRA par l'emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée de manifestations indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	Le double blocage du 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 <a href="#">2 CONTREINDICATIONS</a> ). L'emploi combiné d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandé (voir <a href="#">Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA]</a> )
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 APO-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les patients atteints de la goutte (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec tout médicament qui	L'administration concomitante APO-CANDESARTAN/HCTZ et de

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		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 d'effets toxiques liés au lithium.	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.
Méthylidopa	É	Des documents scientifiques contiennent des rapports de cas d'anémie hémolytique liée à l'emploi concomitant d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.	Surveiller l'apparition de symptômes d'anémie. En cas d'anémie objectivée, vérifier la présence d'hémolyse. En cas d'anémie hémolytique, il faut cesser l'administration d' APO-CANDESARTAN/HCTZ.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Chez certains patients, l'administration d'un AINS peut affaiblir les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertensifs des diurétiques de l'anse, d'épargne potassique et thiazidiques. Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir lorsqu'on administre en concomitance des ARA et des AINS, c.-à-d. inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs. Comme c'est le cas avec les IECA, l'emploi d'ARA et d'AINS en concomitance peut mener à un risque accru de détérioration de	Lors de l'administration concomitante APO-CANDESARTAN/HCTZ 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

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		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.	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.
Amines vasopressives (p. ex. norépinéphrine)	T	Il est possible que la réponse aux amines vasopressives soit moindre avec les diurétiques thiazidiques, mais pas suffisamment pour empêcher l'usage de ces agents.	Surveiller le patient et envisager de modifier la dose, au besoin.
Inhibiteurs sélectifs sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram et la sertraline)	T, É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la classe des curares, p. ex. la tubocurarine	É	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants non dépolarisants tels que les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la concentration sérique de topiramate.	Surveiller les concentrations sériques de potassium et de topiramate. Utiliser des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate, au besoin.
Warfarine	EC	L'administration d'une dose unitaire quotidienne de 16 mg de candésartan cilexétel, à l'état	

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		d'équilibre, n'a produit aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick chez des sujets stabilisés avec de la warfarine.	
Autres	EC	Aucune interaction médicamenteuse significative n'a été rapportée avec le glyburide, la nifédipine ou les contraceptifs oraux lorsque ces agents étaient administrés en concomitance avec le candésartan cilexétel à des volontaires sains.	

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Comprimés d'APO-CANDESARTAN/HCTZ se prend avec ou sans aliments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

APO-CANDESARTAN/HCTZ (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) associe l'action du candésartan cilexétel, un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, à celle d'un diurétique thiazidique, soit l'hydrochlorothiazide.

### **Candésartan cilexétel**

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

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

Le candésartan inhibe la vasoconstriction et la sécrétion de l'aldostérone produites par l'angiotensine II en empêchant de façon sélective la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT<sub>1</sub> dans beaucoup de tissus, comme le muscle lisse vasculaire et la glande surrénale. Son action est donc indépendante des voies de formation de l'angiotensine II. On trouve aussi des récepteurs AT<sub>2</sub> dans beaucoup de tissus, mais on ne leur connaît jusqu'à présent aucun rôle dans l'homéostasie cardiovasculaire. Le candésartan a une affinité beaucoup plus grande (> 10 000 fois) pour les récepteurs AT<sub>1</sub> que pour les récepteurs AT<sub>2</sub>. Le lien solide entre le candésartan et le récepteur AT<sub>1</sub> est le résultat de sa forte liaison avec le récepteur et de sa lente dissociation de celui-ci.

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

### **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur qui agit sur le mécanisme tubulaire rénal de réabsorption des électrolytes. Il inhibe la réabsorption active du sodium principalement dans les tubes distaux et favorise l'excrétion de sodium, de chlorure et d'eau. L'excrétion rénale du potassium et du magnésium augmente en proportion avec la dose, tandis que le calcium est réabsorbé dans une plus grande mesure. Bien qu'il soit avant tout un salidiurétique, des études *in vitro* ont montré qu'il inhibait également l'anhydrase carbonique et que son action semblait relativement spécifique du mécanisme tubulaire rénal. Il ne semble pas s'accumuler dans les érythrocytes ou le cerveau en quantité suffisante pour influencer sur l'activité de l'anhydrase carbonique de ces tissus.

L'hydrochlorothiazide est utile dans le traitement de l'hypertension. Il peut être administré seul ou comme médicament d'appoint avec d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'a aucun effet sur la tension artérielle normale.

## **10.2 Pharmacodynamie**

### **Candésartan cilexétel**

Le candésartan inhibe les effets vasopresseurs de l'angiotensine II en perfusion de façon liée à la dose. Après l'administration uni quotidienne pendant une semaine de 8 mg de candésartan cilexétel, l'effet vasopresseur était inhibé d'environ 90 % au moment du pic (4 à 8 heures après la prise du médicament), et toujours d'environ 50 % après 24 heures. Les concentrations

plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II, et l'activité plasmatique de la rénine ont augmenté de façon liée à la dose après une administration unique et des administrations répétées de candésartan cilexétel à des sujets sains et à des patients hypertendus. On a observé une baisse des concentrations plasmatiques de l'aldostérone après l'administration de 32 mg de candésartan cilexétel à des patients hypertendus.

### Hydrochlorothiazide

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

**Pharmacologie chez l'animal et *in vitro*** : Dans une étude *in vitro* sur le dosage, l'hydrochlorothiazide à  $10^{-5}$  M n'a pas compromis l'inhibition par le candésartan de la liaison de l'angiotensine II marquée au  $^{125}$ I au récepteur de l'angiotensine II.

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

### 10.3 Pharmacocinétique

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

#### Candésartan cilexétel

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

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

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

P450.

**Élimination** : La clairance plasmatique totale du candésartan est de 0,37 mL/min/kg, avec une clairance rénale de 0,19 mL/min/kg. Le candésartan est principalement excrété intact dans l'urine et les fèces (dans la bile). Lorsque le candésartan cilexétel est administré par voie orale, environ 26 % de la dose est excrétée sous forme de candésartan dans l'urine. Après une dose orale de candésartan cilexétel marquée au  $^{14}\text{C}$ , approximativement 33 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine, et à peu près 67 % dans les fèces. Après une dose intraveineuse (i.v.) de candésartan marqué au  $^{14}\text{C}$ , environ 59 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 36 % dans les fèces. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du candésartan. La demi-vie d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan administré par voie orale à des doses  $\leq 32$  mg sont linéaires, que ce soit après une administration unique ou après des prises répétées. Il n'y a aucune accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif après des administrations uni quotidiennes répétées.

### Hydrochlorothiazide

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

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

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

La  $t_{1/2}$  terminale de l'hydrochlorothiazide est plus longue chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique.

### Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées** : La concentration plasmatique de candésartan était plus élevée chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) (la  $C_{\text{max}}$  était plus élevée d'environ 50 %, et l'ASC, d'environ 80 %) par rapport à des sujets plus jeunes ayant reçu la même dose. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan étaient linéaires chez les personnes âgées, et il n'y a pas eu d'accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif chez ces sujets après des administrations uni quotidiennes répétées. La  $t_{1/2}$  terminale de l'hydrochlorothiazide est plus longue chez les personnes âgées.
- **Sexe** : Aucune différence liée au sexe n'a été observée dans les paramètres

pharmacocinétiques du candésartan.

- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et passe dans le lait maternel.
- **Insuffisance hépatique**  
**Insuffisance hépatique légère à modérée** : On a noté une augmentation d'environ 20 % de l'ASC du candésartan. Il n'y a eu aucune accumulation de médicament dans le plasma chez ces patients.  
**Insuffisance hépatique modérée à grave** : Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC ont augmenté jusqu'à 5 fois dans un très petit groupe de patients, après la prise d'une dose unique de 16 mg de candésartan (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Insuffisance hépatique](#)).
- **Insuffisance rénale**  
 La  $t_{1/2}$  terminale de l'hydrochlorothiazide est plus longue chez les patients présentant une insuffisance rénale.  
**Insuffisance rénale légère à modérée ( $Cl_{cr}$  31-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)** : La  $C_{max}$  et l'ASC du candésartan ont augmenté de 40 à 60 % et de 50 à 90 %, respectivement, pendant des administrations répétées, mais la  $t_{1/2}$  n'a pas changé, en comparaison avec des patients dont la fonction rénale était normale ( $Cl_{cr} > 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée.  
**Insuffisance rénale grave ( $Cl_{cr}$  15-30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)** : Les hausses de la  $C_{max}$  et de l'ASC ont été de 40 à 60 % et de 110 %, respectivement. La  $t_{1/2}$  terminale du candésartan a doublé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave et ces changements ont entraîné une certaine accumulation dans le plasma.  
**Patients sous hémodialyse** : La pharmacocinétique du candésartan a été semblable à celle observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Insuffisance rénale](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

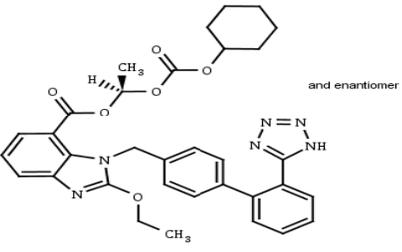
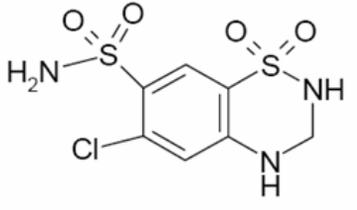
Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

## 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

## Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Candésartan cilexétil  
+  
hydrochlorothiazide

	Candésartan	Hydrochlorothiazide
Nom chimique	(±)-1-(Cyclohexyloxy-carbonyloxy)éthyl-2-éthoxy-1-[[2'-(1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1 <i>H</i> -benzimidazole-7-carboxylate  (±)-1-hydroxyéthyl 2-éthoxy-1-[ <i>p</i> -( <i>o</i> -1 <i>H</i> -tétrazol-5-ylphényl)benzyl]-7-benzimidazolecarboxylate, cyclohexyl carbonate (ester)	6-Chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide,1,1-dioxyde.
Formule moléculaire et masse moléculaire	C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> et 610,66 g/mol	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> et 297,74 g/mol
Formule développée		
Propriétés physicochimiques	Poudre blanche à blanc cassé. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, moyennement soluble dans le méthanol, très soluble dans le dichlorométhane et soluble dans l'acétone. pKa : 4,22 ± 0,29, 4,24 ± 0,32 (calculé)	Poudre cristalline blanche ou presque blanche, pratiquement inodore. Légèrement soluble dans l'eau; très soluble dans l'hydroxyde de sodium en solution, dans la <i>n</i> -butylamine et le diméthylformamide; moyennement soluble dans le méthanol; insoluble dans l'éther, le chloroforme et les acides minéraux dilués. pKa : 7,9, 9,2

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Hypertension essentielle

Les renseignements sur les plans et les caractéristiques démographiques des études qui ont servi à appuyer l'indication originale ne sont pas disponibles.

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

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

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

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

Le candésartan cilexétel a aussi réduit l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension et de microalbuminurie. Dans une étude de 12 semaines menée auprès de 161 patients atteints d'hypertension légère et de diabète de type 2, le candésartan cilexétel à des doses de 8-16 mg n'a eu aucun effet sur l'HbA1c moyenne.

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

**Candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide** : Le candésartan cilexétel et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertensifs additifs. Après l'administration d'une dose unique comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à des patients hypertendus, l'effet

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

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

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

#### 14.2 Étude de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée, d'APO-CANDESARTAN CILEXETIL ET HYDROCHLOROTHIAZIDE (Apotex Inc.) comprimés 32 / 25 mg et ATACAND® PLUS comprimés 32 / 25 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée chez des sujets masculins en bonne santé, et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité provenant de 24 sujets qui ont été incluses dans les analyses pharmacocinétiques et statistiques du candésartan et de l'hydrochlorothiazide sont présentées dans les tableaux suivants.

**Tableau récapitulatif – études de biodisponibilité comparatives**

<b>Candésartan</b> <b>(1 x 32 mg de Candésartan Cilexétel / 25 mg d'Hydrochlorothiazide)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	2 938,47 3 151,93 (34.62)	3 103,70 3 307,88 (35.09)	94,7	88,6 à 101,2
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	3 047,25 3 264,65 (34.21)	3 232,70 3 441,41 (34.55)	94,3	88,1 à 100,8
C <sub>MAX</sub>	258,06	265,36	97,2	89,2 à 106,0

<b>Candésartan</b> <b>(1 x 32 mg de Candésartan Cilexétil / 25 mg d'Hydrochlorothiazide)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
(ng/mL)	275,86 (35.49)	282,47 (38.36)		
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	4,00 (2,00 à 7,00)	4,00 (2,50 à 7,00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	10,37 (23.70)	10,96 (32.60)		
<sup>1</sup> APO-CANDESARTAN/HCTZ (Candésartan Cilexétil/Hydrochlorothiazide) Comprimés, 32 mg / 25 mg (Apotex Inc.) <sup>2</sup> ATACAND® PLUS (Candésartan Cilexétil/Hydrochlorothiazide) Comprimés, 32 mg / 25 mg (AstraZeneca Canada Inc.) (Canada). <sup>3</sup> Exprimé en médiane (fourchette) seulement. <sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.				

**Tableau récapitulatif – études de biodisponibilité comparatives**

<b>Hydrochlorothiazide</b> <b>(1 x 32 mg de Candésartan Cilexétil / 25 mg d'Hydrochlorothiazide)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	1 254,88 1 292,96 (25,00)	1 315,95 1 336,76 (18,18)	95,4	89,4 à 101,7
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	1 300,62 1 338,71 (24,69)	1 360,97 1 381,63 (17,81)	95,6	89,8 à 101,7
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	170,78 177,96 (30,42)	180,60 187,93 (32,12)	94,6	85,9 à 104,0
T <sub>MAX</sub> <sup>3</sup> (h)	2,00 (1,00 à 5,00)	1,67 (1,00 à 4,00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup>	10,50 (8,08)	10,40 (9,61)		

<b>Hydrochlorothiazide</b> <b>(1 x 32 mg de Candésartan Cilexétil / 25 mg d'Hydrochlorothiazide)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
(h)				
<sup>1</sup> APO-CANDESARTAN/HCTZ (Candésartan Cilexétil/Hydrochlorothiazide) Comprimés, 32 mg / 25 mg (Apotex Inc.) <sup>2</sup> ATACAND® PLUS (Candésartan Cilexétil/Hydrochlorothiazide) Comprimés, 32 mg / 25 mg (AstraZeneca Canada Inc.) (Canada). <sup>3</sup> Exprimé en médiane (fourchette) seulement. <sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.				

### Étude comparative pivot sur la biodisponibilité

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

**Tableau 5. Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité du candésartan cilexétil**

<b>Candésartan</b> <b>(Dose de 32 mg, 1 comprimé de 32 mg / 25 mg ou 2 comprimés de 16 mg / 12,5 mg)</b> <b>D'après les données d'observation</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test* (1 comprimé à 32 mg / 25 mg)	Référence <sup>†</sup> (2 comprimés à 16 mg / 12,5 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>++</sup>	Intervalle de confiance à 95 % <sup>++</sup>
ASC <sub>0-t</sub>	3227,67	2995,56	107,87	101,71 à 114,39

<b>Candésartan</b> <b>(Dose de 32 mg, 1 comprimé de 32 mg / 25 mg ou 2 comprimés de 16 mg / 12,5 mg)</b> <b>D'après les données d'observation</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test* (1 comprimé à 32 mg / 25 mg)	Référence <sup>†</sup> (2 comprimés à 16 mg / 12,5 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>++</sup>	Intervalle de confiance à 95 % <sup>++</sup>
(h•ng/mL)	3349,34 (28,3)	3128,75 (29,8)		
ASC <sub>0-∞</sub> (h•ng/mL)	3574,93 3702,46 (27,0)	3326,81 3456,97 (27,8)	107,71	101,40 à 114,42
C <sub>max</sub> (ng/mL)	260,44 278,51 (38,6)	244,76 267,10 (42,0)	106,15	96,85 à 116,34
T <sub>max</sub> (h) <sup>†</sup>	4,50 (32,4)	4,35 (41,1)		
T <sub>½</sub> (h) <sup>†</sup>	10,72 (40,7)	11,11 (37,3)		

\* Comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg / 25 mg.

<sup>†</sup> Comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg / 12,5 mg.

<sup>†</sup> Exprimé en moyenne arithmétique seulement (CV en %).

<sup>++</sup> Calculé d'après les estimations des moyennes des moindres carrés.

**Tableau 6. Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide**

<b>Hydrochlorothiazide</b> <b>(Dose de 25 mg, 1 comprimé de 32 mg / 25 mg ou 2 comprimés de 16 mg / 12,5 mg)</b> <b>D'après les données d'observation</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test* (1 comprimé à 32 mg / 25 mg)	Référence <sup>†</sup> (2 comprimés à 16 mg / 12,5 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>++</sup>	Intervalle de confiance à 95 % <sup>++</sup>
ASC <sub>0-t</sub> (h•ng/mL)	1386,75 1426,03 (24,6)	1361,19 1406,52 (26,5)	102,00	98,49 à 105,64
ASC <sub>0-∞</sub> (h•ng/mL)	1441,79 1483,38 (24,8)	1415,59 1463,53 (26,7)	101,97	98,54 à 105,52
C <sub>max</sub> (ng/mL)	218,27 224,92 (24,5)	206,16 212,83 (25,1)	106,06	99,23 à 113,37
T <sub>max</sub> (h) <sup>†</sup>	1,93 (43,5)	2,06 (48,0)		
T <sub>½</sub> (h) <sup>†</sup>	8,57 (16,0)	8,56 (16,6)		

\* Comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 32 mg / 25 mg.

<sup>†</sup> Comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide à 16 mg / 12,5 mg.

+ Exprimé en moyenne arithmétique seulement (CV en %).

\*\* Calculé d'après les estimations des moyennes des moindres carrés.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë :

**Tableau 7 Toxicité aiguë**

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

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

Tableau 8 Toxicité après administration répétée de doses orales

Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne de candésartan cilexétel/HCTZ (mg/kg)	Résultats
Rat/Fischer 344/DuCrj	10M + 10F	4 semaines alimentaire	0/0 0/10 300/0  3/10 30/10 300/10	<p>Aucune mort, aucune anomalie liée au traitement dans les signes cliniques, la chimie urinaire ou la pathologie macroscopique, ou après une analyse d'urine ou une ophtalmoscopie.</p> <p>Diminution du poids corporel, de la prise d'aliments, du poids du cœur et de l'osmolalité et augmentation de la fréquence des basophiles dans les tubules rénaux, de l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires pour les GR 300/0 et 300/10. Les GR 300/0, 30/10 et 300/10 ont connu une augmentation du volume urinaire, de la prise d'eau, de l'azote uréique, du cholestérol total, une atrophie de la zone glomérulée et une réduction de l'osmolalité, des érythrocytes, des concentrations d'hématocrite et d'hémoglobine et des triglycérides.</p> <p>Dans les GR 30/10 et 300/10, il y a eu une hausse de la créatinine, de l'ALP, de la LAP et du phosphore inorganique.</p> <p>M dans les GR 300/0 et 30/10 ont eu une augmentation du potassium, ainsi que M et F dans GR 300/10.</p> <p>F dans GR 3/10 ont eu une augmentation de la diurèse, de la prise d'eau, de l'ALP, de la LAP et une atrophie de la zone glomérulée.</p> <p>F dans GR 0/10 et 3/10 ont eu une baisse du chlorure.</p>
Rat/Fischer 344/DuCrj	10M + 10F	13 semaines alimentaire	0/0 1/10 10/10 100/10	<p>Aucune mort ni aucun signe d'anomalie.</p> <p>Aucune interaction toxicinétique entre le candésartan cilexétel et l'HCTZ. Les GR 10/10 et 100/10 ont connu une hausse des basophiles dans les tubules rénaux, de la calcification des papilles rénales, de l'azotémie sanguine, du phosphore inorganique et baisse du calcium, des protéines totales, des globules rouges, de l'hémoglobine et des hématocrites. Le GR 100/10 a connu une atrophie de la zone glomérulée, des cylindres urinaires, des taches blanches aux reins, et une augmentation de la créatinine et du volume corpusculaire.</p>

Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne de candésartan cilexétel/HCTZ (mg/kg)	Résultats
Rat/Fischer 344/DuCrj	10M + 10F	13 semaines  alimentaire	0/0 0/30 100/0 100/30	Aucune mort ni aucun signe anormal.  On a observé des effets toxiques dans GR 100/30 comprenant des basophiles dans les tubules rénaux et l'érosion/la régénération de l'estomac. Il y a eu une diminution du poids corporel, de l'osmolalité urinaire et un accroissement de la prise d'eau, du volume urinaire, de l'azote uréique sérique et des changements pathologiques susmentionnés avec l'administration concomitante. Le GR 100/30 a eu une augmentation de la créatinine sérique et du phosphore inorganique ainsi qu'un raccourcissement du temps de prothrombine et du temps de céphaline activée.
Beagle	3M + 3F	4 semaines  alimentaire	0/0 0/10 4/0 20/0 100/0 4/10 20/10 100/10	2 mâles ont été sacrifiés après la 11 <sup>e</sup> et la 24 <sup>e</sup> dose et 3 femelles sont mortes : 2 après la 10 <sup>e</sup> dose et 1 après la 14 <sup>e</sup> dose dans GR 100/10 (N = 6) en raison d'une baisse de l'activité locomotrice, du manque d'aliments et d'une hausse des concentrations plasmatiques d'azote uréique et de créatinine. On a noté : accroissement de la régénération des tubules rénaux, hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, érosion ou ulcères dans l'estomac chez la plupart des animaux du GR 100/10 et chez certains animaux du GR 20/10. Parmi les autres anomalies observées dans divers groupes autres que le groupe témoin, il y avait : diminution de l'osmolalité, des réticulocytes, du chlorure et du potassium et augmentation de l'azote uréique, du calcium, du potassium inorganique, de la créatinine, des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine.

Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne de candésartan cilexétel/HCTZ (mg/kg)	Résultats
Beagle	3M + 3F	13 semaines alimentaire	0/0 0,8/10 4/10 20/10	<p>2 femelles ont été sacrifiées après la 31<sup>e</sup> et la 38<sup>e</sup> dose dans le GR 20/10 en raison d'une réduction des mouvements et de la prise d'aliments, de l'hypothermie, de la pâleur des muqueuses conjonctivale et orale et de la constipation.</p> <p>Ces femelles avaient eu une hausse de l'azotémie sérique, de la créatinine, des phosphates inorganiques et une baisse du sodium et du chlorure. Leurs reins avaient une dilatation des tubules, une régénération grave des tubules rénaux, de l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, de la vacuolisation et de la calcification des papilles. L'estomac avait des érosions, une hémorragie et une calcification de la muqueuse et une atrophie démontrée des glandes. Baisse de la pression osmotique urinaire dans GR 20/10 et femelles des GR 0,8/10 et 4/10 et augmentation des concentrations de sodium chez ces femelles. Tous les autres animaux sacrifiés au moment prévu ne présentaient aucun changement lié au traitement, sauf les changements histologiques aux reins.</p>
Beagle	3M + 3F	13 semaines alimentaire	0/0 4/0 0/30 4/30	<p>Aucune mort liée au traitement ni aucun signe ou symptôme de toxicité grave chez aucun des animaux.</p> <p>L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires s'est produite chez les animaux ayant pris les doses suivantes : 4/0 et 4/30. On a observé des cas d'augmentation du volume urinaire et de baisse du potassium sérique chez les GR0/30 et 4/30.</p>

### **Cancérogénicité**

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

**Candésartan cilexétil** : Le pouvoir cancérogène du candésartan cilexétil a été étudié chez le rat après l'administration à même l'alimentation pendant 24 mois. Les niveaux posologiques étaient de 100, 300 et 1000 mg/kg/jour (50 mâles et 50 femelles par groupe). Aucune modification du profil tumoral n'a été observée. Une étude de 2 ans où le candésartan cilexétil était administré par gavage oral chez la souris a été menée avec des doses quotidiennes de 3, de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour. Aucune modification n'a été notée dans le profil tumoral.

Il n'y a pas de données probantes selon lesquelles le candésartan cilexétil est cancérogène.

**Hydrochlorothiazide** : Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a été associé à des signes incohérents d'activité cancérogène chez les rats et les souris, ainsi qu'à des signes contradictoires d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée et de phéochromocytome surrénalien dans une étude menée chez le rat, mais pas dans une autre. Les données actuelles sont insuffisantes pour tirer une conclusion claire quant à l'effet cancérogène de l'hydrochlorothiazide chez l'animal.

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

### **Génotoxicité**

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

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Des études de reproduction ont été effectuées chez les rats, les souris et les lapins. Chez les rats, on a noté des effets sur le poids corporel de la mère et sur celui du fœtus à 100/10 mg/kg/jour, ainsi qu'un effet mineur sur le squelette des fœtus à 30/10 mg/kg/jour avec l'association candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide. Le niveau posologique sans effet indésirable observé chez les rats était de 10/10 mg/kg avec cette même association. Les effets toxiques chez la mère étaient semblables après la monothérapie et le traitement d'association. Chez les souris, aucun effet sur la mère ni le fœtus n'a été observé à des doses

allant jusqu'à 1000/10 mg/kg/jour. Chez les lapins, on a observé des effets toxiques chez la mère suivie d'une perte du fœtus et de la mort à des doses partant de 1/10 mg/kg. L'ajout de l'hydrochlorothiazide n'a pas changé de façon significative les résultats des études sur le développement fœtal chez aucune des trois espèces étudiées.

**Effets sur le développement des reins :** Les études chez les animaux avec le candésartan cilexétil ont révélé des lésions fœtales tardives et néonatales dans le rein. On croit que ce mécanisme est déclenché par médiation pharmacologique en raison des effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le SRAA joue un rôle crucial dans le développement des reins. Il a été démontré que l'inhibition du SRAA menait à un développement anormal des reins chez de très jeunes souris. L'administration de médicaments qui agissent directement sur le SRAA, tels que le candésartan cilexétil, peut altérer le développement normal des reins. Par conséquent, APO-CANDESARTAN/HCTZ est contre-indiqué chez les enfants âgés de < 1 an (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ATACAND® PLUS (comprimés de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, 16 mg / 12.5 mg, 32 mg / 12.5 mg et 32 mg / 25 mg), numéro de contrôle de la présentation 268325, Monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc. (02 mars 2023)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr APO-CANDESARTAN/HCTZ

#### Comprimés de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **APO-CANDESARTAN/HCTZ** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **APO-CANDESARTAN/HCTZ** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- APO-CANDESARTAN/HCTZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Prendre APO-CANDESARTAN/HCTZ pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez APO-CANDESARTAN/HCTZ, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

#### Pourquoi utilise-t-on APO-CANDESARTAN/HCTZ?

- APO-CANDESARTAN/HCTZ est utilisée chez les adultes pour abaisser la tension artérielle élevée (hypertension).

#### Comment APO-CANDESARTAN/HCTZ agit-il?

APO-CANDESARTAN/HCTZ est une association de deux médicaments, le candésartan cilexétil et l'hydrochlorothiazide.

- Le candésartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique ou « pilule qui élimine l'eau ». Cela contribue également 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 APO-CANDESARTAN/HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien.

#### Quels sont les ingrédients d'APO-CANDESARTAN/HCTZ?

Ingrédients médicinaux : candésartan cilexétil et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, monohydrate de lactose, oxyde de fer rouge euroxide (utilisé dans les comprimés à 16 mg / 12,5 mg et à 32 mg / 25 mg concentrations), stéarate de magnésium,

triacétine et oxyde de fer jaune.

**APO-CANDESARTAN/HCTZ se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 16 mg / 12,5 mg, 32 mg / 12,5 mg et 32 mg / 25 mg de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide

**N'utilisez pas APO-CANDESARTAN/HCTZ dans les cas suivants :**

- Si vous êtes allergique au candésartan cilexétel, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de la préparation.
- Si vous êtes atteint d'une grave maladie du foie.
- Si vous êtes atteint d'une grave maladie des reins.
- Si vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfamides (sulfas); pour la plupart d'entre eux, le nom de leur ingrédient médicamenteux finit par «-MIDE».
- Si vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins et prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène.
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout ARA (tout médicament de la même classe que le candésartan cilexétel). Cette réaction se manifeste par l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre professionnel de la santé que cela vous est arrivé.
- Si vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre APO-CANDESARTAN/HCTZ pendant la grossesse peut nuire à votre bébé, et même entraîner son décès.
- Si vous allaitez. APO-CANDESARTAN/HCTZ passe dans le lait maternel.
- Si vous êtes atteint de la goutte.
- Si vous avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes parce qu'APO-CANDESARTAN/HCTZ contient du lactose :
  - intolérance au galactose
  - déficit en lactase de Lapp
  - syndrome de malabsorption du glucose-galactose

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser APO-CANDESARTAN/HCTZ, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- Si vous êtes allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), ou à la pénicilline.
- Si vous avez un trouble au foie ou aux reins.
- Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). On reconnaît les IECA au nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par «-PRIL».
- Si vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.

- Si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque.
- Si vous êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie, du cœur ou des reins.
- Si vous êtes atteint de lupus.
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- Si vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium, un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de « pilule qui élimine l'eau ») ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium comme l'héparine et le co-trimoxazole.
- Si vous suivez un régime hyposodé.
- Si vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Si vous avez eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (y compris de l'inflammation ou du liquide dans les poumons) après la prise d'hydrochlorothiazide dans le passé. Si vous présentez un essoufflement grave ou avez de la difficulté à respirer après la prise d'APO-CANDESARTAN/HCTZ, cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
- Si vous avez eu un cancer de la peau ou si un membre de votre famille a eu un cancer de la peau.
- Si vous présentez un plus grand risque de cancer de la peau parce que vous avez la peau claire, vous attrapez facilement des coups de soleil ou vous prenez des médicaments qui suppriment votre système immunitaire.

### **Autres mises en garde**

**Utilisation d'anesthésie :** Si vous devez subir une opération ou une intervention dentaire sous anesthésie, ne manquez pas d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez APO-CANDESARTAN/HCTZ.

**Risque de cancer de la peau :** APO-CANDESARTAN/HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide. Un traitement par l'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez APO-CANDESARTAN/HCTZ depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée. Pendant votre traitement par APO-CANDESARTAN/HCTZ :

- Veillez à inspecter votre peau sur une base régulière à la recherche de nouvelles lésions. Vérifiez les zones qui sont les plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le haut de la poitrine et le dos.
- Limitez votre exposition au soleil et aux lits de bronzage. Utilisez toujours un écran solaire (FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements qui vous protègent du soleil lorsque vous êtes à l'extérieur.
- Si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous découvrez une lésion inattendue sur votre peau (comme une bosse, une excroissance, une plaie ou une tache) pendant votre traitement, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

**Troubles oculaires d'apparition soudaine :** Un traitement par l'hydrochlorothiazide que

contient APO-CANDESARTAN/HCTZ peut causer des troubles oculaires d'apparition soudaine, notamment :

- **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.
- **Épanchement choroïdien** : accumulation anormale de liquide dans l'œil pouvant entraîner des changements dans la vision.

Ces troubles oculaires sont liés à APO-CANDESARTAN/HCTZ et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par ce médicament. Vous pourriez être plus à risque si vous avez des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamides. Si vous présentez les symptômes susmentionnés, cessez de prendre APO-CANDESARTAN/HCTZ et obtenez immédiatement des soins médicaux.

**Surveillance** : Pendant votre traitement par APO-CANDESARTAN/HCTZ, votre professionnel de la santé pourrait surveiller ce qui suit :

- Le fonctionnement de vos reins.
- Votre tension artérielle.
- La quantité d'électrolytes dans votre sang (comme le potassium).

**Conduite de véhicules et utilisation de machines** : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à APO-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.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

#### Interactions médicamenteuses graves

- Médicaments contenant de l'aliskirène si vous êtes atteint(e) de diabète ou d'une maladie des reins.

**Les produits suivants peuvent interagir avec APO-CANDESARTAN/HCTZ :**

- Hormone adrénocorticotrope (ACTH) pouvant être utilisée pour traiter des maladies comme le syndrome néphrotique ou le collagénose, et dans les tests diagnostiques.
- Alcool, barbituriques (pilules pour dormir) ou narcotiques (puissants médicaments antidouleur). Ils peuvent entraîner une tension artérielle basse (hypotension) et des étourdissements quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout.
- Amantadine, utilisée pour traiter la grippe et réduire les symptômes de la maladie de Parkinson.

- Amphotéricine B, un antifongique.
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme l'insuline et les médicaments par voie orale.
- Résines chélatrices des acides biliaires utilisées pour abaisser le taux de cholestérol, comme la cholestyramine.
- Autres médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, notamment :
  - Diurétiques (pilules favorisant l'élimination de l'eau)
  - Guanéthidine
  - Diazoxide
  - Méthyldopa
  - Bêta-bloquants, comme l'aténolol, le métoprolol et le propranolol
  - Vasodilatateurs
  - Bloqueurs des canaux calciques, comme la félodipine et l'amlodipine
  - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)
  - Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), comme le valsartan et le losartan
  - Inhibiteurs directs de la rénine
- Suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Corticostéroïdes : utilisés pour traiter la douleur et l'enflure aux articulations.
- Cyclosporine, utilisée pour traiter les maladies auto-immunes.
- Digoxine, un médicament pour le cœur.
- Médicaments qui ralentissent ou stimulent le passage des selles, comme l'atropine, le bipéridène, la dompéridone et le métoclopramide.
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine et le topiramate.
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte, comme l'allopurinol, le probénécide, les uricosuriques et les inhibiteurs de la xanthine oxydase.
- Lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, comme l'ibuprofène, le naproxène, l'acide acétylsalicylique et le célécoxib.
- Médicaments pouvant augmenter le taux de potassium dans le sang comme l'héparine, le co-trimoxazole, les suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium.
- Amines vasopressives telles que la norépinéphrine.
- Myorelaxants, utilisés pour soulager les spasmes musculaires, comme la tubocurarine.

#### **Comment utiliser APO-CANDESARTAN/HCTZ :**

- Prenez APO-CANDESARTAN/HCTZ exactement comme il a été prescrit.
- Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.
- On peut prendre APO-CANDESARTAN/HCTZ avec ou sans aliments, mais on doit le prendre de la même façon chaque jour. Si la prise d'APO-CANDESARTAN/HCTZ cause des maux d'estomac, on peut le prendre avec des aliments ou du lait.

- Avalez les comprimés APO-CANDESARTAN/HCTZ avec un verre d'eau.
- 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 APO-CANDESARTAN/HCTZ dans un autre contenant. Pour protéger vos comprimés APO-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 pris tous les comprimés.

### **Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé a décidé de la meilleure dose qui vous convient. La dose recommandée est de 1 comprimé une fois par jour.

### **Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-CANDESARTAN/HCTZ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

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

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-CANDESARTAN/HCTZ?**

Lorsque vous prenez ou recevez APO-CANDESARTAN/HCTZ, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- mal de dos ou douleur dans les jambes, crampes, spasmes et douleurs musculaires, faiblesse, agitation
- symptômes semblables à ceux du rhume ou de la grippe
- étourdissements, sensation de picotement dans les doigts, mal de tête
- infection des voies urinaires
- constipation, diarrhée, nausées, vomissements, baisse de l'appétit, maux d'estomac, augmentation du volume des glandes de la bouche
- toux
- saignement sous la peau, éruption cutanée, plaques rouges sur la peau, démangeaisons

- somnolence, insomnie
- baisse du désir sexuel
- saignements de nez

APO-CANDESARTAN/HCTZ peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer ces analyses et interprétera les résultats.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Hausse ou baisse du taux de potassium dans le sang</b> : Battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.		✓	
<b>Œdème</b> : Enflure des bras, des mains, des jambes, des chevilles ou des pieds.		✓	
<b>Taux élevé de sucre dans le sang</b> : Besoin fréquent d'uriner, soif et faim.	✓		
<b>Hypotension</b> (basse tension artérielle) : Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout.	✓		
<b>Cancer de la peau autre que le mélanome</b> : Bosse ou tache décolorée sur la peau qui reste après quelques semaines et qui se modifie lentement. Les bosses cancéreuses sont rouges/roses et fermes et forment parfois des ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et squameuses (lamelles de peau qui se détachent).		✓	
<b>Tachycardie</b> : (battements cardiaques anormalement rapides) : Étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, sensation de cœur qui s'emballe.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
<b>Déséquilibre électrolytique :</b> Faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers.		✓	
<b>Troubles des reins :</b> Changement dans la fréquence d'uriner, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		✓	
<b>Troubles du foie :</b> Jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Détresse respiratoire aiguë :</b> (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons) : Essoufflement grave ou difficulté à respirer, fièvre, faiblesse, confusion, toux, respiration sifflante, peau froide et moite, fatigue, lèvres bleutées.			✓
<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> Ecchymoses («bleus»), saignements, fatigue, faiblesse, petits points rouges ou violacés sous la peau.		✓	
<b>Diminution du nombre de globules blancs :</b> Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation des muscles endommagés) : Douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse musculaires, urine brunâtre/foncée.		✓	
<b>Vascularite</b> (inflammation des vaisseaux sanguins) : Fièvre, confusion, fatigue, perte de poids inexplicable, sueurs, douleur ou enflure aux muscles ou aux articulations, engourdissement, picotements, faiblesse, éruption de petits points ou taches bleuâtres ou violets.			✓
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse</b> (réaction cutanée grave) : Rougeur, formation d'ampoules et/ou peau qui pèle gravement, particulièrement au niveau de la bouche et des yeux.			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Anémie</b> (baisse du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		✓	
<b>Troubles oculaires :</b> - <b>Épanchement choroïdien</b> (accumulation de liquide dans l'œil) : Perte du champ visuel, douleur oculaire, vision trouble. - <b>Glaucome</b> : Pression accrue dans l'œil, douleur oculaire, diminution de la vue. <b>Myopie</b> : Myopie ou vision trouble d'apparition soudaine			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Lupus</b> (maladie auto-immune qui survient lorsque le système immunitaire attaque les tissus et organes) : Fièvre, malaise, douleur aux muscles ou aux articulations, fatigue. Apparition ou aggravation de cette maladie.		✓	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale qui dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; Ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*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.*

#### Conservation :

- Conservez dans l'emballage original à température ambiante normale (15 °C à 30 °C) et dans un endroit sec. Ne gardez pas APO-CANDESARTAN/HCTZ dans la salle de bain.
- Ne conservez pas et n'utilisez pas APO-CANDESARTAN/HCTZ après la date limite indiquée sur l'emballage. Retournez tous les médicaments inutilisés dont vous n'avez plus besoin à votre pharmacien pour la mise au rebut.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur APO-CANDESARTAN/HCTZ :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 06 février 2024