

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**  
**AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**Pr NRA-CANDESARTAN HCTZ**

Comprimés de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide

Comprimé à 16 mg/12,5 mg, à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg  
pour administration par voie orale

Norme Maison

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

Nora Pharma Inc.  
1565 boul. Lionel-Boulet  
Varenes, QC, J3X 1P7

Date d'approbation initiale :  
21 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 266416

## MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES

N/A

### TABLE DES MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES DES ÉTIQUETTES .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES 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 Posologie Recommandée et Modification Posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	7
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT...7</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations Particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Pédiatrie.....	15
7.1.4 Gériatrie.....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>16</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	16
8.2 Effets indésirables au cours des essais cliniques .....	16
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	19
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : Données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	20
8.5 Effets indésirables après commercialisation .....	21
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>22</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.4 Interactions médicamenteuses.....	22
9.5 Interactions médicament-aliment.....	30

9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	30
9.7	Interactions médicamenteuses et d'essais en laboratoire.....	30
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>30</b>
10.1	Mécanisme d'action.....	30
10.2	Pharmacodynamique.....	31
10.3	Pharmacodynamique.....	32
<b>11</b>	<b>STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....</b>	<b>34</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>35</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>36</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	36
	Hypertension essentielle .....	36
14.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	38
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>41</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>42</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI.....</b>	<b>42</b>
<b>INFORMATIONS SUR LA MÉDICATION DU PATIENT.....</b>		<b>48</b>

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

### **1 INDICATIONS**

NRA-CANDESARTAN HCTZ est indiqué pour :

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

NRA-CANDESARTAN HCTZ n'est pas indiqué comme traitement de premier recours (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La posologie de NRA-CANDESARTAN HCTZ doit être individualisée. La dose de NRA-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**

NRA-CANDESARTAN HCTZ est contre-indiqués 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 commercialisation).
- Grossesse (7.1.1 Femmes enceintes).
- Allaitement (7.1.2 Femmes qui allaitent).
- Enfants âgés de moins de 1 an.
- Association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète sucré (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  $[Cl_{cr}] < 30$  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 SUR LES 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 par NRA-CANDESARTAN HCTZ (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Une fois la tension artérielle du patient stabilisée avec les composants individuels, on pourra passer à un comprimé de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide 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 INDICATION).

Le début du traitement nécessite la prise en compte des traitements antihypertensifs récents, le degré d'hypertension, la restriction sodée et d'autres facteurs cliniques pertinents.

### Candésartan cilexétel en monothérapie

La dose initiale recommandée de candésartan cilexétel est de 16 mg une fois par jour. Les doses quotidiennes totales de candésartan cilexétel devraient varier entre 8 et 32 mg. Les doses supérieures à 32 mg n'ont pas semblé avoir un plus grand effet sur la réduction de la tension artérielle, et l'expérience avec de telles doses est relativement minime. L'effet antihypertensif est presque complet après 2 semaines de traitement, et la réduction maximale de la tension artérielle est généralement obtenue après 4 semaines. Chez les patients dont le volume intravasculaire est peut-être réduit (p. ex. patients traités avec des diurétiques, surtout les insuffisants rénaux), il faut envisager l'administration d'une dose plus faible. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec les comprimés de candésartan cilexétel 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 cilexétel 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 cilexétel, 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 cilexétel 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 NRA-CANDESARTAN HCTZ sont utilisés.

### **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.

NRA-CANDESARTAN HCTZ est contre-indiqués 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. Clcr entre 30 et 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle).

NRA-CANDESARTAN HCTZ est contre-indiqués 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).

### **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 de NRA-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**

NRA-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 omise

Si un patient oublie de prendre une dose de Comprimés de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide et s'en rend compte moins de 12 heures après, il doit prendre la dose le plus tôt possible et revenir ensuite à l'horaire régulier. 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 de Comprimés de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide pour compenser les doses oubliées.

### 5 SURDOSAGE

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement du surdosage en Comprimés de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide. Un traitement de soutien doit être administré en fonction des symptômes présents.

#### **Candésartan cilexétil**

Les données sur le surdosage chez l'humain sont limitées. Les manifestations les plus probables du surdosage sont l'hypotension, les étourdissements et la tachycardie; une bradycardie peut apparaître par suite de la stimulation du réflexe parasympathique (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 cilexétil) que les patients s'étaient bien rétablis.

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

#### **Hydrochlorothiazide**

Les symptômes de surdosage les plus souvent observés avec l'hydrochlorothiazide sont ceux qui sont causés par la perte d'électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation résultant d'une diurèse excessive. 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, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/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	Lactose monohydraté, amidon de maïs, Carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge (16 mg/12.5 mg et 32 mg/25 mg) et oxyde de fer jaune (32 mg/12.5 mg)

### Formes posologiques

NRA-CANDESARTAN HCTZ est offert en comprimés à 16 mg/12,5 mg, à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg.

### Composition

Ingrédients médicinaux : candésartan cilexétil et hydrochlorothiazide 16 mg/12.5 mg, 32 mg/12.5 mg or 32 mg/25 mg.

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, amidon de maïs, carboxyméthylcellulose calcique, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium. L'oxyde de fer rouge est utilisé comme colorant pour les concentrations de 16 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg et pour la concentration de 32 mg/12,5 mg, l'oxyde de fer jaune est utilisé comme colorant.

### Emballage

NRA-CANDESARTAN HCTZ 16 mg/12,5 mg sont des comprimés rose pâle, ovales, biconvexes, non enrobés et marbrés, portant les inscriptions "L3" et "02" de chaque côté de la ligne de rupture d'un côté et de la ligne de rupture de l'autre côté. Il est disponible en plaquette thermoformée et en flacon comme suit :

Flacon de 30 comprimés - 30 comprimés dans un flacon HDPE blanc opaque scellé par induction et avec un bouchon protège-enfants.

Flacon de 100 comprimés - 100 comprimés dans un flacon HDPE blanc opaque scellé par induction et avec un bouchon protège-enfants.

Flacon de 1000 comprimés – 1000 comprimés dans un flacon HDPE blanc opaque scellé par bouchon à vis et par induction.

Plaquette alvéolée de 30 comprimés - 10 blisters de comprimés composés d'une feuille d'aluminium imprimée et d'une feuille d'aluminium couchée non imprimée à l'avant et à l'arrière. 3 blisters de ce type dans une boîte en carton.

Plaquette alvéolée de 80 comprimés - 08 blisters de comprimés composés d'une feuille d'aluminium imprimée et d'une feuille d'aluminium couchée non imprimée à l'avant et à l'arrière.

10 blisters de ce type dans une boîte en carton.

NRA-CANDESARTAN HCTZ 32 mg/12,5 mg sont des comprimés jaune pâle, ovales, biconvexes, non enrobés et marbrés, portant les inscriptions "L3" et "04" de chaque côté de la ligne de rupture d'un côté et de la ligne de rupture de l'autre côté. Il est disponible sous forme de plaquettes et de flacons comme suit :

Flacon de 30 comprimés - 30 comprimés dans un flacon HDPE blanc opaque scellé par induction et avec un bouchon protège-enfants.

Flacon de 100 comprimés - 100 comprimés dans un flacon HDPE blanc opaque scellé par induction et avec un bouchon protège-enfants.

Flacon de 1000 comprimés – 1000 comprimés dans un flacon HDPE blanc opaque scellé par bouchon à vis et par induction.

Plaquette alvéolée de 30 comprimés - 10 blisters de comprimés composés d'une feuille d'aluminium imprimée et d'une feuille d'aluminium couchée non imprimée à l'avant et à l'arrière. 3 blisters de ce type dans une boîte en carton.

Plaquette alvéolée de 80 comprimés - 08 blisters de comprimés composés d'une feuille d'aluminium imprimée et d'une feuille d'aluminium couchée non imprimée à l'avant et à l'arrière. 10 blisters de ce type dans une boîte en carton.

NRA-CANDESARTAN HCTZ 32 mg/25 mg sont des comprimés rose pâle, ovales, biconvexes, non enrobés et marbrés, portant les inscriptions "L3" et "04" de chaque côté de la ligne de rupture d'un côté et de la ligne de rupture de l'autre côté. Il est disponible sous forme de plaquettes et de flacons comme suit :

Flacon de 30 comprimés - 30 comprimés dans un flacon HDPE blanc opaque scellé par induction et avec un bouchon protège-enfants.

Flacon de 100 comprimés - 100 comprimés dans un flacon HDPE blanc opaque scellé par induction et avec un bouchon protège-enfants.

Flacon de 1000 comprimés – 1000 comprimés dans un flacon HDPE blanc opaque scellé par bouchon à vis et par induction.

Plaquette alvéolée de 30 comprimés - 10 blisters de comprimés composés d'une feuille d'aluminium imprimée et d'une feuille d'aluminium couchée non imprimée à l'avant et à l'arrière. 3 blisters de ce type dans une boîte en carton.

Plaquette alvéolée de 80 comprimés - 08 blisters de comprimés composés d'une feuille d'aluminium imprimée et d'une feuille d'aluminium couchée non imprimée à l'avant et à l'arrière. 10 blisters de ce type dans une boîte en carton.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES 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 commercialisation). 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 commercialisation).

## **Cardiovasculaire**

**Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) :** Des données indiquent que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que le candésartan cilexétel, un composant de Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris 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 de comprimé de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide 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 de Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide, avec d'autres agents inhibant le SRA, tels que les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie.

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

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

**Hypotension :** Une hypotension symptomatique est apparue à l'occasion après l'administration

de candésartan cilexétel. Une telle hypotension est plus susceptible d'apparaître chez les patients présentant une carence volumique à la suite d'un traitement avec des diurétiques, d'un régime hyposodé, d'une dialyse, de diarrhée, de vomissements, ou subissant une intervention chirurgicale sous anesthésie. Chez ces patients, en raison de la possibilité d'une chute de la tension artérielle, il faut entreprendre le traitement sous surveillance médicale étroite. Des considérations de même ordre s'appliquent aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou d'une maladie vasculaire cérébrale, car une baisse excessive de la tension artérielle chez ces patients peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (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 NRA-CANDESARTAN HCTZ sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a pas été étudié, mais d'après ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que NRA-CANDESARTAN HCTZ affectent cette aptitude. 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 hydro-électrolytique (hyponatrémie, alcalose hypochlorémique et hypokaliémie).

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

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

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

Toute carence en chlorure pendant un traitement avec un diurétique thiazidique est généralement légère et ne requiert habituellement aucun traitement en particulier, sauf dans les cas

exceptionnels (maladie hépatique ou rénale). L'hyponatrémie par dilution peut survenir par temps chaud chez les personnes qui font de l'œdème. Pour la traiter, on doit restreindre la consommation d'eau plutôt qu'administrer du sel, sauf dans de rares cas où l'hyponatrémie menace le pronostic vital. S'il y a une réelle carence sodique, le remplacement approprié constitue le traitement de choix.

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

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

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

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 NRA-CANDESARTAN HCTZ, les effets observés étaient minimes.

### **Hépatique/Biliaire/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 hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique.

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

**NRA-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.

### **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.

NRA-CANDESARTAN HCTZ doivent être arrêtés le plus rapidement possible en tant que traitement primaire. Un traitement médical ou chirurgical immédiat pourrait être envisagé si l'on ne peut maîtriser la pression intra-oculaire. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline figurent parmi les facteurs de risque de présenter un glaucome à angle fermé aigu.

## Considérations périopératoires

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réactivité à la tubocurarine.

## 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 composant candésartan cilexétel du comprimé de candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide, 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 présence d'hydrochlorothiazide comme composant, NRA-CANDESARTAN HCTZ est contre-indiqués 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 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**

NRA-CANDESARTAN HCTZ est contre-indiqués 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. NRA-CANDESARTAN HCTZ doivent être interrompus dès que possible dès qu'une grossesse est détectée.

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 thrombocytopenie 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 Femmes qui allaitent:

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. NRA-CANDESARTAN HCTZ est contre-indiqués 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 cilexétel 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

La sécurité de NRA-CANDESARTAN HCTZ a été évaluée 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. L'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide a été administrée à 1025 patients hypertendus dans le cadre d'études en double aveugle contrôlées par placebo pour étayer NRA-CANDESARTAN HCTZ 16 mg/12,5 mg. Environ 600 patients ont reçu de NRA-CANDESARTAN HCTZ 16 mg/12,5 mg. L'exposition totale s'élève à 977 années-patients. L'innocuité des doses les plus élevées de l'association de NRA-CANDESARTAN HCTZ, 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 cilexétel/hydrochlorothiazide (jusqu'à 32 mg de candésartan cilexétel et jusqu'à 25 mg d'hydrochlorothiazide). Aucun lien n'a été démontré entre l'incidence globale des effets indésirables et l'âge ou le sexe.

Dans des études cliniques contrôlées, on a interrompu le traitement en raison d'effets indésirables chez 2,3 à 3,3 % et 2,7 à 4,3 % des patients traités avec 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 au cours des études 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**

	<b>Candésartan cilexétel/ hydrochloro _thiazide (n = 1025)</b>	<b>Candésartan cilexétel (n = 749)</b>	<b>Hydrochloro _thiazide (n = 603)</b>	<b>Placebo (n = 526)</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
<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>				
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 infestation</b>				
Infection des voies	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
<b>Troubles osseux, 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>				

**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**

	<b>Candésartan cilexétel/ hydrochloro _thiazide (n = 1025)</b>	<b>Candésartan cilexétel (n = 749)</b>	<b>Hydrochloro _thiazide (n = 603)</b>	<b>Placebo (n = 526)</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</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	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/hydrochlorothiazide (n = 1873)		Candésartan cilexétel (n = 1188)	Hydrochlorothiazide (n = 1188)	Placebo (n = 163)
	32 mg/12,5 mg (n = 718)	32 mg/25 mg (n = 1155)			
	%	%	%	%	%
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
diarrhea	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
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).

- **Sang:** anémie, épistaxis.
- **Organisme entier :** allergie, asthénie, douleurs, syncope
- **Cardiovasculaires :** angine de poitrine, collapsus circulatoire, bouffées vasomotrices, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie périphérique, thrombophlébite
- **Système nerveux central et périphérique :** hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, vertige
- **Gastro-intestinaux :** constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, mal de dents
- **Auditifs :** acouphène
- **Métaboliques et nutritionnels :** diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie
- **Musculo-squelettiques :** arthrite, arthropathie, myalgie, myopathie, douleurs squelettiques, troubles des tendons
- **Psychiatriques :** dépression, impuissance, névrose
- **Troubles de la reproduction :** symptômes de ménopause
- **Mécanismes de résistance :** otite
- **Respiratoires :** laryngite.
- **Peau :** eczéma, prurit, éruptions cutanées, problèmes cutanés, transpiration, urticaire (rarement)
- **Urinaires :** anomalies urinaires, cystite
- **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 anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques 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 de NRA-CANDESARTAN HCTZ.

**Glycémie:** Dans des essais cliniques contrôlés, des hausses de la glycémie se sont manifestées chez 1,0 % des patients traités avec NRA-CANDESARTAN HCTZ comparativement à 0,2 % des patients sous placebo.

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

**Hémoglobine et hémocrite :** On a observé de légères baisses du taux d'hémoglobine chez les patients traités avec le comprimé de candésartan cilexétil et d'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 et 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 cilexétel/hydrochlorothiazide comparativement à 0 % des patients prenant un placebo. On a observé des hausses mineures de l'AST sérique chez des patients ayant pris l'association candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide.

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

## **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

### **Candésartan cilexétel**

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

Dans d'autres rapports de pharmacovigilance, on a observé des cas de troubles rénaux, y compris d'insuffisance rénale chez les personnes sensibles (voir 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 cilexétel, mais pour lesquelles il n'a pas été possible d'établir un lien causal, on compte de très rares cas de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose.

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

### **Hydrochlorothiazide**

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

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

**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 pneumonite et œdème pulmonaire).

**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 several years (>3 years) could lead to:

- 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

- Le comprimé de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide 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.

### 9.4 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

<b>Dénomination commune</b>	<b>Source des données</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Agents augmentant le potassium sérique	T	Comprimés de Candésartan cilexétel réduit la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co_trimoxazole) ne doivent être administrés que dans les cas confirmés d'hypokaliémie; il faut alors surveiller fréquemment le taux sérique de potassium. Il faut faire preuve de circonspection dans l'emploi de substituts de sel contenant du potassium.  La prise concomitante de diurétiques thiazidiques ou le passage aux Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide peut atténuer l'effet que le candésartan cilexétel peut avoir sur le potassium sérique.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques 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, bipéridène, dompéridone et métoclopramide)	EC, T	Les anticholinergiques peuvent accroître la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une baisse de la motilité gastro_intestinale et de la vidange gastrique. Inversement, les agents prokinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		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 rénine).	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs administrés en concomitance.
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques pourrait diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets 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 30 à 35 %.	On doit prendre NRA-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 de Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide, au besoin.

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

<b>Dénomination commune</b>	<b>Source des données</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Digoxine	EC	<p>Un traitement d'association comprenant du candésartan cilexétel et de la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la Cmax 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 Cmax pour le candésartan en comparaison avec le candésartan cilexétel administré seul.</p> <p>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.</p>	<p>La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide et de digoxine. Surveiller étroitement la concentration des électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de la digoxine ou de NRA-CANDESARTAN HCTZ, au besoin.</p>
Diurétiques	EC	<p>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.</p>	<p>La possibilité d'une hypotension symptomatique lors de l'utilisation des comprimés de candésartan cilexétel peut être minimisée en arrêtant le diurétique avant le début du traitement et/ou en diminuant la dose initiale de candésartan cilexétel (voir Hypotension et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été repérée avec les diurétiques thiazidiques. En règle générale, les autres diurétiques sont inutiles lors de l'utilisation de NRA-CANDESARTAN HCTZ.</p>

<b>Dénomination commune</b>	<b>Source des données</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Double blocage du système rénine_angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Les données d'essais cliniques ont révélé que le double blocage du 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 2 CONTRE_INDICATIONS). L'emploi combiné d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandé (voir Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA])
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	L'emploi de candésartan cilexétel est contre-indiqué chez les patients atteints de la goutte (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

<b>Dénomination commune</b>	<b>Source des données</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec tout médicament qui favorise l'élimination de sodium, la clairance du lithium peut être réduite. En général, on ne doit pas administrer de lithium avec un diurétique. Les diurétiques réduisent la clairance rénale du lithium et ajoutent un risque élevé d'effets toxiques liés au lithium.	L'administration concomitante de Comprimés de candésartan cilexétil et d'hydrochlorothiazide et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, la dose de 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.
Méthyl dopa	C	Des documents scientifiques contiennent des rapports de cas d'anémie hémolytique liée à l'emploi concomitant d'hydrochlorothiazide et de méthyl dopa.	Surveiller l'apparition de symptômes d'anémie. En cas d'anémie objectivée, vérifier la présence d'hémolyse. NRA-CANDESARTAN HCTZ doivent être arrêtés en cas d'anémie hémolytique.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Chez certains patients, l'administration d'un AINS peut affaiblir les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertensifs des diurétiques de l'anse, d'épargne potassique et thiazidiques.  Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir lorsqu'on administre en concomitance des ARA et des AINS, c.-à-d. inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs.  Comme c'est le cas avec les IECA, l'emploi d'ARA et d'AINS en concomitance peut mener à un risque accru de détérioration de la fonction rénale, y compris la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë et à une hausse	Le patient doit être surveillé de près afin de déterminer si l'effet désiré du diurétique est obtenu lorsque NRA-CANDESARTAN HCTZ sont administrés en même temps que des AINS. Il faut procéder avec prudence lors de l'administration concomitante d'ARA et d'AINS, surtout chez les patients plus âgés et chez ceux ayant une carence volumique. On doit hydrater les patients de manière adéquate et envisager la surveillance de la fonction rénale après l'instauration du traitement et périodiquement par la suite. Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, la concentration sérique de potassium et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.  Les patients présentant une insuffisance cardiaque pourraient

<b>Dénomination commune</b>	<b>Source des données</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		du taux sérique de potassium, surtout chez les patients présentant déjà une piètre fonction rénale.	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 du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram et la sertraline)	T, É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie..	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.
Relaxants des muscles squelettiques de la famille des curares, par exemple la tubocurarine	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants non dépolarisants tels que les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la concentration sérique de topiramate.	Surveiller les concentrations sériques de potassium et de topiramate. Utiliser des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate, au besoin.
Warfarine	EC	L'administration d'une dose quotidienne de 16 mg de candésartan cilexétel, à l'état d'équilibre, n'a produit aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick chez des sujets stabilisés avec de la warfarine.	

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
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

NRA-CANDESARTAN HCTZ peuvent être pris avec ou sans nourriture (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-épreuve de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le comprimé de NRA-CANDESARTAN HCTZ combine les actions 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 unique quotidienne pendant une semaine de 8 mg de candésartan cilexétel, l'effet vasopresseur était inhibé d'environ 90 % au moment du pic (4 à 8 heures après la prise du médicament), et toujours d'environ 50 % après 24 heures. Les concentrations plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II, et l'activité plasmatique de la rénine ont augmenté de façon 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 :**

Dans une étude *in vitro* sur le dosage, l'hydrochlorothiazide à 10<sup>-5</sup> M n'a pas compromis

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

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

#### Candésartan cilexétel

**Absorption** : Après l'administration orale du candésartan cilexétel sous forme de comprimé, la biodisponibilité absolue du candésartan est évaluée à environ 15 %. La concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) 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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>C, environ 59 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 36 % dans les fèces. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du candésartan. La demi-vie d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan administré par voie orale à des doses ≤ 32 mg sont linéaires, que ce soit après une administration unique ou après des prises répétées. Il n'y a aucune

accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif après des administrations uniquotidiennes répétées.

## Hydrochlorothiazide

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

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

**Élimination** : L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé et est excrété presque entièrement sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) 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  $C_{max}$  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 uniquotidiennes 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.
- **Grossesse et allaitement** : 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 (Clcr 31-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) :** La Cmax 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 (Clcr > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée.

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

**Patients sous hémodialyse :** La pharmacocinétique du candésartan a été semblable à celle observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et Insuffisance rénale).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder entre 15 et 30 °C.

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

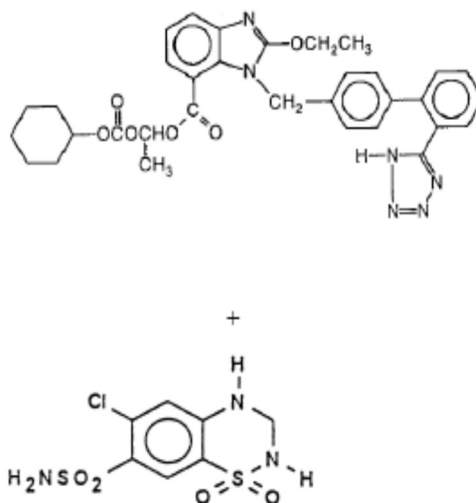
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

<b>Dénomination commune :</b>	Candésartan cilexétil + hydrochlorothiazide, USP
<b>Nom chimique:</b>	: (±)-1-(Cyclohexyloxy-carbonyloxy)éthyl-2-éthoxy-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate + 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4- benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde
<b>Formule moléculaire et masse moléculaire :</b>	$C_{33}H_{34}N_6O_6 + C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 610,67 g/mol + 297,7 g/mol

#### Formule développée :



<b>Propriétés physicochimiques :</b>	<b>Description:</b> Le candésartan cilexétil est une poudre blanche ou blanchâtre. Le candésartan cilexétil est peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'eau. L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, inodore. Elle est très légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et très peu soluble dans l'éthanol (96 %). <b>Point de fusion :</b> Candésartan cilexétil : 163 °C avec décomposition Hydrochlorothiazide : 268 °C
--------------------------------------	--

## Coefficient de partage :

### Candésartan cilexétel

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

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

### Hydrochlorothiazide

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

## 14 ÉTUDES 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 unique quotidienne a permis de maintenir l'effet antihypertensif pendant 24 heures, et les rapports creux/pic de l'effet antihypertensif étaient généralement supérieurs à 80 %. Lorsqu'on l'a ajouté à de l'hydrochlorothiazide, le candésartan cilexétel a produit un effet antihypertensif additionnel.

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

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

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

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

#### **Candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide :**

Le candésartan cilexétil et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertensifs additifs. Après l'administration d'une dose unique de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide 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. Candésartan cilexétil/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 cilexétil et d'hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg ou à 32 mg/25 mg à prise unique quotidienne, ont démontré une baisse liée à la dose de la tension artérielle avec candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide. L'association a entraîné un effet statistiquement significatif supérieur à la prise de candésartan cilexétil ou d'hydrochlorothiazide en monothérapie. La proportion de patients dont la tension artérielle a été maîtrisée était plus élevée et l'effet de l'association était lié à la dose.

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

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

#### Étude comparative pivot sur la biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à l'insu, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose unique, croisée, portant sur NRA-CANDESARTAN HCTZ (16 mg/12,5 mg) (fabriqués par Nora Pharma Inc.) et les comprimés ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) 16/12,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée chez 56 sujets masculins adultes en bonne santé, à jeun. Les données de biodisponibilité obtenues chez 55 sujets sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

#### Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité du candésartan cilexétel

Candésartan (1 x 16 mg Candésartan Cilexétel/12,5 mg Hydrochlorothiazide)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>0T</sub> (ng.hr/mL)	1449,6 1531,3 (33,2)	1559,1 1648,4 (33,5)	93,0	88,6-97,6
ASC <sub>0I</sub> (ng.hr/mL)	1609,2 1686,2 (30,3)	1700,2 1782,9 (30,6)	94,6	90,0-99,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	124,7 133,2 (33,7)	143,2 155,6 (41,8)	87,1	80,4-94,3
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (hr)	4,5 (2,5-8,0)	3,8 (2,0-8,0)		
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (hr)	9,6 (73,0)	9,5 (44,7)		

<sup>1</sup> NRA-CANDESARTAN HCTZ (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) 16/12,5 mg par Nora Pharma Inc.

<sup>2</sup> ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) 16/12,5 mg, comprimés fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. ont été achetés au Canada.

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en médiane (plage).

<sup>4</sup> Exprimé en moyenne arithmétique seulement (CV %).

## Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide (1 x 16 mg Candésartan Cilexétel /12,5 mg Hydrochlorothiazide)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>0-T</sub> (ng.hr/mL)	593,2 610,6 (23,6)	611,3 628,0 (23,4)	97,0	94,4-99,7
ASC <sub>0-I</sub> (ng.hr/mL)	641,7 660,8 (23,8)	656,6 673,7 (22,7)	97,7	95,3-100,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	83,2 86,0 (25,5)	87,0 89,4 (24,0)	95,7	92,2-99,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (hr)	2,3 (1,0-4,3)	2,0 (1,0-4,5)		
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (hr)	8,7 (14,0)	9,0 (13,8)		

<sup>1</sup> NRA-CANDESARTAN HCTZ (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) 16/12,5 mg par Nora Pharma Inc.

<sup>2</sup> ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) 16/12,5 mg, comprimés fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. ont été achetés au Canada.

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en médiane (plage).

<sup>4</sup> Exprimé en moyenne arithmétique seulement (CV %).

Une étude de bioéquivalence à l'insu, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose unique, croisée, portant sur NRA-CANDESARTAN HCTZ (32 mg/25 mg) (fabriqués par Nora Pharma Inc.) et les comprimés ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) 32/25 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée chez 42 sujets masculins adultes en bonne santé, à jeun. Les données de biodisponibilité obtenues chez 37 sujets sont résumées dans les tableaux ci-dessous.

### Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide

Candésartan (1 x 32 mg Candésartan Cilexétel /25 mg Hydrochlorothiazide)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-T</sub> (ng.hr/mL)	3930,6 4122,8 (30,1)	3719,9 3854,6 (25,5)	105,7	98,0-113,9
ASC <sub>0-I</sub> (ng.hr/mL)	4081,5 4277,3 (29,8)	3865,0 4011,6 (26,1)	105,6	98,0-113,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	294,4 314,9 (38,2)	290,5 304,9 (31,6)	101,3	92,1-111,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (hr)	3,3 (1,5-8,0)	3,8 (2,0-8,0)		
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (hr)	8,7 (21,0)	8,8 (32,5)		

<sup>1</sup> NRA-CANDESARTAN HCTZ (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) 32/25 mg par Nora Pharma Inc.

<sup>2</sup> ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) 32/25 mg, comprimés fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. ont été achetés au Canada.

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en médiane (plage).

<sup>4</sup> Exprimé en moyenne arithmétique seulement (CV %).

## Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide (1 x 32 mg Candésartan Cilexétel/25 mg hydrochlorothiazide)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-T</sub> (ng.hr/mL)	1367,8 1405,6 (23,7)	1382,5 1415,1 (21,5)	98,9	94,8-103,3
ASC <sub>0-I</sub> (ng.hr/mL)	1412,3 1451,0 (23,7)	1428,4 1461,4 (21,4)	98,9	94,7-103,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	180,5 185,8 (24,0)	187,1 192,8 (25,1)	96,5	91,3-102,0
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (hr)	2,0 (1,0-4,5)	2,0 (1,0-4,3)		
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (hr)	9,3 (19,7)	9,1 (17,7)		

<sup>1</sup> NRA-CANDESARTAN HCTZ (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) 32/25 mg par Nora Pharma Inc..

<sup>2</sup> ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) 32/25 mg, comprimés fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. ont été achetés au Canada.

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en médiane (plage).

<sup>4</sup> Exprimé en moyenne arithmétique seulement (CV %).

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë :

**Tableau 5 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  $\leq 13$  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 6 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 11e et la 24e dose et 3 femelles sont mortes : 2 après la 10e dose et 1 après la 14e dose dans GR 100/10 (N = 6) en raison d'une baisse de l'activité locomotrice, du manque d'aliments et d'une hausse des concentrations plasmatiques d'azote uréique et de créatinine. On a noté : accroissement de la régénération des tubules rénaux, hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, érosion ou ulcères dans l'estomac chez la plupart des animaux du GR 100/10 et chez certains animaux du GR 20/10. Parmi les autres anomalies observées dans divers groupes autres que le groupe témoin, il y avait : diminution de l'osmolalité, des réticulocytes, du chlorure et du potassium et augmentation de l'azote uréique, du calcium, du potassium inorganique, de la créatinine, des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine.
Beagle	3M + 3F	13 semaines alimentaire	0/0 0,8/10 4/10 20/10	2 femelles ont été sacrifiées après la 31e et la 38e dose dans le GR 20/10 en raison d'une réduction des mouvements et de la prise d'aliments, de l'hypothermie, de la pâleur des muqueuses conjonctivale et orale et de la constipation. Ces femelles avaient eu une hausse de l'azotémie sérique, de la créatinine, des phosphates inorganiques et une baisse du sodium et du chlorure. Leurs reins avaient une dilatation des tubules, une régénération grave des tubules rénaux, de l'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, de la vacuolisation et de la calcification des papilles. L'estomac avait des érosions, une hémorragie et une calcification de la muqueuse et une atrophie démontrée des glandes. Baisse de la pression osmotique urinaire dans GR 20/10 et femelles des GR 0,8/10 et 4/10 et

Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administration	Dose quotidienne de candésartan cilexétil/HCTZ (mg/kg)	Résultats
				augmentation des concentrations de sodium chez ces femelles. Tous les autres animaux sacrifiés au moment prévu ne présentaient aucun changement lié au traitement, sauf les changements histologiques aux reins.
Beagle	3M + 3F	13 semaines alimentaire	0/0 4/0 0/30 4/30	Aucune mort liée au traitement ni aucun signe ou symptôme de toxicité grave chez aucun des animaux. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires s'est produite chez les animaux ayant pris les doses suivantes : 4/0 et 4/30. On a observé des cas d'augmentation du volume urinaire et de baisse du potassium sérique chez les GR 0/30 et 4/30.

## **Cancérogénicité**

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

### **Candésartan cilexétel :**

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

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

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI**

ATACAND® PLUS comprimés, 16 mg/12.5 mg, 32 mg/12.5 mg or 32 mg/25 mg, submission control 250812, Product Monograph, AstraZeneca Canada Inc. (AUG 12, 2021)

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### Pr NRA-CANDESARTAN HCTZ

Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou à recevoir **NRA-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 **NRA-CANDESARTAN HCTZ** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- NRA-CANDESARTAN HCTZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Prendre NRA-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 NRA-CANDESARTAN HCTZ, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

#### Pourquoi utilise-t-on NRA-CANDESARTAN HCTZ ?

- NRA-CANDESARTAN HCTZ est utilisé chez les adultes pour abaisser la tension artérielle élevée.

#### Comment NRA-CANDESARTAN HCTZ agit-il ?

NRA-CANDESARTAN HCTZ est une association de deux médicaments, le candésartan cilexétel 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 NRA-CANDESARTAN HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien.

#### Quels sont les ingrédients NRA-CANDESARTAN HCTZ ?

Ingrédients médicinaux : candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux : Lactose monohydraté, amidon de maïs, carboxyméthylcellulose de calcium, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge (16 mg/12.5 mg et 32 mg/25 mg) et oxyde de fer jaune (32 mg/12.5 mg)

**NRA-CANDESARTAN HCTZ est disponible sous les formes posologiques suivantes :**  
Comprimés de candésartan cilexétel / hydrochlorothiazide : 16 mg / 12,5 mg, 32 mg / 12,5 mg  
et 32 mg / 25 mg

**Ne pas utiliser NRA-CANDESARTAN HCTZ :**

- 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 NRA-CANDESARTAN HCTZ pendant la grossesse peut nuire à votre bébé, et même entraîner son décès.
- Si vous allaitez. NRA-CANDESARTAN HCTZ passent dans le lait maternel.
- Si vous êtes atteint de la goutte.
- Si vous êtes atteint de l'une des maladies héréditaires rares suivantes, en raison du fait que NRA-CANDESARTAN HCTZ contiennent du lactose :
  - intolérance au galactose
  - déficit en lactase de Lapp
  - syndrome de malabsorption du glucose-galactose

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir NRA-CANDESARTAN HCTZ afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états 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 cotrimoxazole.

- Si vous suivez un régime hyposodé.
- Si vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- 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 à connaître :**

**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 de NRA-CANDESARTAN HCTZ.

**Risque de cancer de la peau :** NRA-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 de NRA-CANDESARTAN HCTZ depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée. Pendant votre traitement par Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide.:

- 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 NRA-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 aux Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide 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 NRA-CANDESARTAN HCTZ et obtenez immédiatement des soins médicaux.

**Surveillance** : Pendant votre traitement par NRA-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 aux Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent se produire, particulièrement après la première dose ou après l'augmentation de la dose.

**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.**

**Les produits ci-dessous peuvent interagir avec NRA-CANDESARTAN HCTZ:**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

- Médicaments contenant de l'aliskirène si vous êtes atteint(e) de diabète ou d'une maladie des reins.
- Hormone adrénocorticotrope (ACTH) pouvant être utilisée pour traiter des maladies comme le syndrome néphrotique ou la 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

- Méthyl dopa
- Bêta-bloquants, comme l'aténolol, le métoprolol et le propranolol
- Vasodilatateurs
- Bloqueurs des canaux calciques, comme la fêlodipine 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 prendre NRA-CANDESARTAN HCTZ ?**

- Prenez NRA-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 NRA-CANDESARTAN HCTZ avec ou sans aliments, mais on doit le prendre de la même façon chaque jour. Si la prise de Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide cause des maux d'estomac, on peut le prendre avec des aliments ou du lait.
- Avalez candésartan cilexétel et les comprimés hydrochlorothiazide ensemble, avec l'eau comme (si) nécessaire. Ne pas diviser, écraser ou mâcher le comprimé.
- Ne transférez pas NRA-CANDESARTAN HCTZ dans un autre contenant. Pour protéger vos Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide, gardez-les dans la plaquette d'origine.
- N'oubliez pas d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant d'avoir 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 qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité NRA-CANDESARTAN HCTZ, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## **Dose omise**

Si vous oubliez de prendre une dose de Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide 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 aux Comprimés de candésartan cilexétel et d'hydrochlorothiazide ?**

Lorsque vous prenez de NRA-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.

- 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

NRA-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 ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</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		✓	
<b>Tachycardie :</b> (battements cardiaques anormalement rapides) : Étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, sensation de cœur qui s'emballe.		✓	
<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>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<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>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.		✓	
<b>Détresse respiratoire (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons)</b> : Difficulté à respirer au repos ou en faisant une activité, essoufflement, toux, respiration sifflante, peau froide et moite, fatigue, lèvres bleutées, perte d'appétit, perte de poids non voulue, battements cardiaques irréguliers.			✓
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation des muscles endommagés) : Douleur musculaire inexplicée, sensibilité ou faiblesse musculaires, urine brunâtre/foncée.		✓	
<b>Vascularite</b> (inflammation des vaisseaux sanguins) : Fièvre, confusion, fatigue, perte de poids inexplicée, 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>INCONNUE</b>			
<b>Anémie</b> (baisse du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Troubles oculaires : - <b>Myopie</b> : Myopie ou vision trouble d'apparition soudaine. - <b>Glaucome</b> : Pression accrue dans l'œil, douleur oculaire, diminution de la vue. - <b>Épanchement choroidien</b> (accumulation de liquide dans l'œil) : Perte du champ visuel, douleur oculaire, vision trouble.			✓
<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.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

**Conservation:**

- Conservez dans l'emballage original à température ambiante normale (15 à 30 °C) et dans un endroit sec. Ne gardez pas NRA-CANDESARTAN HCTZ dans la salle de bain.
- Ne conservez pas et n'utilisez pas NRA-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.

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

**Pour en savoir plus sur NRA-CANDESARTAN HCTZ:**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html> ou en appelant Nora Pharma au 1-888-270-9874.

Cette notice a été préparée par :

Nora Pharma Inc.

1565 boul. Lionel-Boulet

Varenes, QC, J3X 1P7

**Dernière révision :** 21 septembre 2022