

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **Accel-Candésartan/HCTZ**

(comprimés de candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide)

16 mg/12.5 mg, 32 mg/12.5 mg et 32 mg/25 mg

Maison Standard

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II + diurétique

Accel Pharma Inc.
99 Place Frontenac
Point-Claire, Quebec
H9R 4Z7
Canada
www.accelpharma.com

Date de rédaction:
8 mai 2017

Numéro de contrôle de la présentation: 203302

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTE	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ETPRECAUTIONS	4
EFFETS INDESIRABLES	10
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ETADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
ENTREPOSAGE ET STABILITE	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PART II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DETAILLE.....	34
TOXICOLOGIE	35
REFERENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	40

Pr Accel-Candésartan/HCTZ

comprimés de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTE

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'Administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicaux
Orale	Comprimé : 16 mg/12,5 mg, 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg	Lactose monohydraté, Amidon de maïs, carboxyméthyl cellulose calcique, hydroxypropyl cellulose, 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)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Accel-Candésartan/HCTZ est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui un traitement d'association est approprié.

Accel-Candésartan/HCTZ ne pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La posologie de candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide doit être individualisée. La dose de candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide doit être déterminée d'après l'ajustement posologique de chacun des composants

Gériatrie (> 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.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide chez les enfants restent à établir.

CONTRE-INDICATIONS

Candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez :

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou tout composant du contenant. Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie.

- Patients atteints d'anurie et patients présentant une hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfamides, en raison de la composante hydrochlorothiazide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).
 - Grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Cas particuliers, Grossesse**).
 - Allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Cas particuliers, Allaitement**).
 - Enfants âgés de moins de 1 an.
 - Association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) ou une insuffisance rénale modérée à grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) et Rénal, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).
 - Patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase.
 - Patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine $[\text{Clcréat}] < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de surface corporelle).
 - Patients atteints de la goutte.
- Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'administration des antagonistes des récepteurs (AT1) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser dès que possible le traitement avec Accel-Candésartan/HCTZ Comprimés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particuliers, Femmes enceintes).

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 candésartan cilexétel et 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 ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Par conséquent, l'utilisation de candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris le candésartan cilexétel, un composant de le candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide, avec d'autres agents inhibant le SRA, tels que les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas

recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) et d'hyperkaliémie.

Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'IECA et les ARA chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Si la double thérapie par blocage est jugée nécessaire, cela doit se faire sous surveillance d'un spécialiste et il convient de mettre en place une surveillance étroite de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression 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.

Sténose vasculaire

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

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 d'alarme de déséquilibre hydro-électrolytique incluent : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux comme les nausées et les vomissements.

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

L'hypokaliémie est aussi attribuable à une entrave à la prise orale adéquate d'électrolytes. L'hypokaliémie peut sensibiliser ou exagérer la réponse du cœur aux effets toxiques de la

digitaline (p. ex. irritabilité ventriculaire accrue).

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

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

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

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

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

Le traitement par un diurétique thiazidique peut altérer la tolérance au glucose. Des hausses des taux de cholestérol et de triglycérides peuvent être associées à un traitement par des diurétiques thiazidiques. Toutefois, aux doses contenues dans candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide, les effets observés étaient minimes.

Généralités

Conduite et utilisation de machines

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

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

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

Candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase (voir CONTRE-INDICATIONS).

Aucune étude n'a été menée avec l'association fixe candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent apparaître chez les patients ayant ou n'ayant pas d'antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

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

Ophtalmologique

Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

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

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

Considérations périopératoires

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réactivité à la tubocurarine.

Rénal

Insuffisance rénale

À la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), on a noté des changements dans la fonction rénale de personnes sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients atteints de sténose bilatérale des artères rénales, de sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou d'une

insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement avec des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients sensibles, l'emploi concomitant de diurétiques pourrait augmenter encore plus le risque de telles manifestations.

L'utilisation d'ARA, y compris le candésartan cilexétel, un composant 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 ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

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. Clcréat entre 30-80 mL/min/1,73 m^2 de surface corporelle; voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

En raison de la composante hydrochlorothiazide, candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($\text{Clcréat} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de surface corporelle) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Transplantation rénale

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

Azotémie

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

Candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide est contre-indiqué pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration à des femmes enceintes de médicaments qui agissent directement sur SRAA peut entraîner la morbidité et la mortalité du fœtus et du nouveau-né. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser dès que possible le traitement avec candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide.

Les données épidémiologiques concernant le risque d'effet tératogène suivant l'exposition à 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 qu'une grossesse est détectée, il faut interrompre immédiatement le traitement par un ARA et, au besoin, entreprendre un autre traitement.

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

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

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

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.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide chez les enfants restent à établir.

Candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

Exposition in utero : Il faut surveiller étroitement l'apparition d'hypotension, d'oligurie et

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

Gériatrie (> 65 ans) :

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

EFFETS INDESIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

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

Les effets indésirables survenus dans les études contrôlées étaient en général légers et transitoires avec différentes doses de l'association candésartan cilexétel et 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 le candésartan cilexétel et 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 et 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).

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans des études à double insu, contrôlées par placebo visant à appuyer l'utilisation de l'association candésartan cilexétel et 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 et hydrochlorothiazide, se sont produites chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien avec le médicament (voir le tableau 1).

Tableau 1 Manifestations indésirables rapportées avec l'association Candésartan Cilexétel/ Hydrochlorothiazide chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien de causalité, dans les études à l'appui de l'emploi de la teneur de 16 mg/12,5 mg

	Candésartan cilexétel/ hydrochloro- thiazide (n=1025)	Candésartan cilexétel (n=749)	Hydrochloro- thiazide (n=603)	Placebo (n=526)
	%	%	%	%
Organisme entier				
Dorsalgie	3,8	5,5	5,1	3,0
arthralgie	1,5	1,3	1,3	0,8
fatigue	1,4	1,2	1,7	1,0
Douleurs abdominales	1,3	1,7	0,7	1,1
Urinaire				
Infection urinaire	1,6	1,3	1,8	1,0
Gastro-intestinal				
nausée	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
Cardiovasculaire				
tachycardie	1,3	0,9	1,2	0,8
ECCanormal	1,2	1,2	0,3	0,8
œdèmepériphérique	1,1	1,6	2,2	1,3
Douleurs thoraciques	1,0	0,7	1,0	0,6

Tableau 1 Manifestations indésirables rapportées avec l'association Candésartan Cilexétil/ Hydrochlorothiazide chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien de causalité, dans les études à l'appui de l'emploi de la teneur de 16 mg/12,5 mg

	Candésartan cilexétil/ hydrochloro- thiazide (n=1025)	Candésartan cilexétil (n=749)	Hydrochloro- thiazide (n=603)	Placebo (n=526)
	%	%	%	%
Troubles métaboliques				
hyperuricémie	1,1	0,7	0,8	0,4
hyperglycémie	1,0	0,9	0,5	0,2
Troubles psychiatriques et du système nerveux				
céphalées	4,3	7,6	7,6	7,0
étourdissements	3,1	3,9	2,0	1,5
Blessures infligées	2,0	2,0	3,0	1,9
Respiratoire				
Infection des voies respiratoires supérieures	3,7	5,1	5,6	1,9
Symptômes pseudo-grippaux	2,8	2,3	3,0	2,9
sinusite	2,3	2,9	3,5	1,9
bronchite	2,1	2,8	2,5	2,5
pharyngite	1,4	0,9	1,0	1,7
toux	0,9	2,3	1,7	1,0
rhinite	1,2	1,5	1,2	0,4

Dans des études contrôlées, à double insu portant sur l'association Candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide à 32 mg/12,5 mg et à 32 mg/25 mg, les manifestations indésirables ci-dessous, rapportées avec l'association Candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, se sont produites chez ≥ 1 % des patients, quel que soit le lien avec le médicament (voir le tableau 2).

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

	Candésartan cilexétil/ hydrochlorothiazide (n=1 873)		Candésartan cilexétil (n=1188)	Hydrochloro- thiazide (n=540)	Placebo (n=163)
	32 mg/ 12.5mg (n=718)	32 mg/ 25mg (n= 1155)			
	%	%	%	%	%
Organisme entier					
Dorsalgie	2,4	1,6	1,1	0,6	2,5
fatigue	1,1	0,9	0,8	0,4	2,5
arthralgie	0,6	1,1	0,6	1,1	1,8
Gastro-intestinal					
diarrhée	1,1	0,4	0,7	0,4	1,8
Troubles métaboliques					
dyslipidémie	3,3	2,5	1,9	0,4	0
Troubles psychiatriques et du système nerveux					
étourdissements	2,5	2,9	1,3	2,4	0,6
céphalées	2,4	2,0	5,1	7,6	7,4
Respiratoire					
toux	1,4	0,7	0,6	1,3	1,2
nasopharyngite	1,3	1,4	1,0	0,6	0
Infection des voies respiratoires supérieures	1,3	0,3	1,7	3,5	5,5
bronchite	1,1	0,9	1,0	1,3	1,2

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)

Candésartan cilexétil

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

Organisme entier : allergie, asthénie, douleurs, syncope

Cardiovasculaire : angine de poitrine, collapsus circulatoire, bouffées,

vasomotrices, hypotension, infarctus du myocarde, ischémie périphérique, thrombophlébite

Système nerveux central et périphérique : hypertonie, hypoesthésie, paresthésie, vertige

Gastro-intestinal : constipation, dyspepsie, sécheresse de la bouche, mal de dents

Appareil auditif : acouphène

Métabolisme et nutrition : diabète, hyperkaliémie, hyponatrémie

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

Hématologie : anémie, épistaxis

Symptômes psychiatriques : dépression, impuissance, névrose

Système reproducteur : symptômes de ménopause

Mécanismes de résistance : otite

Respiratoire : laryngite

Peau : eczéma, prurit, éruptions cutanées, problèmes cutanés, transpiration, urticaire (rarement)

Urinaire : anomalies urinaires, cystite

Troubles de la vision : conjonctivite

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

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Tests de laboratoire

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

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 cilexetil et 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 cilexetil/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 cilexetil et 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 cilexetil et hydrochlorothiazide. Des hausses des concentrations de potassium sérique ont rarement été observées avec le candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide. Des baisses du sodium ont été observées avec candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide.

Hémoglobine et hématocrite : On a observé de légères baisses du taux d'hémoglobine chez des

patients traités avec le candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide, mais elles étaient rarement d'importance clinique. Des concentrations d'hémoglobine plus basses que la limite critique inférieure prédéfinie ont été enregistrées chez 0,9 % des patients dans des essais cliniques contrôlés avec candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide.

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

Hyperuricémie : On a observé des hausses de l'acide urique sérique chez 1,1 % des patients traités avec candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide et 0,4 % des patients ayant pris un placebo.

Créatinine, urée : Des hausses des concentrations de créatinine et d'urée ont été observées avec candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Candésartan cilexetil

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 cilexetil.

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

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

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

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

Hydrochlorothiazide

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

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

Les médicaments qui apparaissent au tableau 3 sont basés soit sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'amplitude prévue et de la gravité de l'interaction (c.-à-d. identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Agents augmentant le potassium sérique	T	Candésartan cilexétel réduit la production d'aldostérone.	Les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments de potassium ne doivent être administrés que dans les cas confirmés d'hypokaliémie; il faut alors surveiller fréquemment le taux de potassium sérique. Il faut faire preuve de circonspection dans l'emploi de substituts de sel contenant du potassium. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques ou le passage au candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide peut atténuer l'effet que le candésartan cilexétel peut avoir sur le potassium sérique.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, particulièrement à l'instauration du traitement.
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 la concentration sérique de potassium.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène, dompéridone et métoclopramide)	EC,T	Les anticholinergiques peuvent accroître la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une baisse de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. Inversement, les agents pro cinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de candésartan Cilexétel/hydrochlorothiazide.
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémisants par voie orale)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La déplétion de la concentration sérique du potassium augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller l'équilibre glycémique. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir une concentration sérique de potassium adéquate et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthildopa, bêtabloquants, 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 le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide 2 à 4 heures avant ou 6 heures après l'administration du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, au besoin.
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.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie d'importance clinique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes, hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Une accentuation de la déplétion électrolytique, particulièrement ne hypokaliémie, peut se produire lors d'une administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Cyclosporine	T	Peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications ressemblant à la goutte.	Surveiller attentivement la concentration sérique d'acide urique et ajuster la dose de médicaments, au besoin.
Diazoxide	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques intensifie l'effet hyperglycémique du diazoxide.	Surveiller la glycémie; un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétique peut s'imposer chez les patients atteints de diabète.
Digoxine	EC	Un traitement d'association comprenant du candésartan cilexétel et de la digoxine chez des volontaires sains n'a eu aucun effet sur les valeurs de l'ASC ou de la 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. Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.	La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et de digoxine. Surveiller étroitement la concentration des électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de la digoxine ou de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide, au besoin.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Diurétiques	EC	Les patients prenant des diurétiques, et particulièrement ceux dont le traitement a été entrepris récemment, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle au début du traitement par le candésartan cilexétel.	On peut réduire la possibilité d'une hypotension symptomatique produite par le candésartan en interrompant le traitement avec le diurétique avant de commencer le traitement avec le candésartan et/ou en réduisant la dose initiale de candésartan cilexétel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été identifiée avec les diurétiques thiazidiques. En règle générale, lorsque le candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide est utilisé, il est inutile d'administrer d'autres diurétiques.
Double blocage du système rénineangiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Les données provenant d'essais cliniques ont montré que le double blocage des SRA grâce à l'utilisation combinée des inhibiteurs des ACE, des récepteurs antagonistes de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associée à une fréquence plus élevée d'effets indésirables tels que l'hypotension, hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) par rapport l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRA.	Le double blocage du système rénineangiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contreindiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration concomitante d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine angiotensime (SRA)).
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T,ECR	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/hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients atteints de la goutte (voir CONTRE-INDICATIONS).
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec tout médicament qui favorise l'élimination de sodium, la clairance du lithium peut être réduite. En général, on ne doit pas administrer de lithium avec un diurétique. Les diurétiques réduisent la clairance rénale du lithium et ajoutent un risque élevé de toxicité au lithium.	L'administration concomitante de candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, la dose du lithium devrait être réduite de 50 % et il faut surveiller étroitement la concentration de lithium.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Méthylidopa	C	Des documents scientifiques contiennent des rapports de cas d'anémie hémolytique liée à l'emploi concomitant d'hydrochlorothiazide et de méthylidopa.	Surveiller l'apparition de symptômes d'anémie. En cas d'anémie objectivée, vérifier la présence d'hémolyse. En cas d'anémie hémolytique, il faut cesser l'administration de candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide.
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 inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), l'emploi d'ARA et d'AINS en concomitance peut mener à un risque accru de détérioration de la fonction rénale, y compris la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë et à une hausse du taux sérique de potassium, surtout chez les patients présentant déjà une piètre fonction rénale.	Lors de l'administration concomitante de candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide et d'un AINS, il y a lieu de surveiller étroitement le patient pour déterminer si le diurétique entraîne l'effet voulu. Il faut procéder avec prudence lors de l'administration concomitante d'ARA et d'AINS, surtout chez les patients plus âgés et chez ceux ayant une carence volumique. On doit hydrater les patients de manière adéquate et envisager la surveillance de la fonction rénale après l'instauration du traitement et périodiquement par la suite. Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, la concentration sérique de potassium et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque pour raient 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 l'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,C	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la classe des curares, p. ex. le tubocurare	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants tels que les dérivés du curare.	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la concentration sérique de topiramate.	Surveiller les concentrations sériques de potassium et de topiramate. Utiliser des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate, au besoin.
Warfarine	EC	L'administration d'une dose unique 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.	
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 : C = étude de cas; EC = essai clinique; ÉCR = étude de cohorte rétrospective; T = données théoriques

Interactions médicament-aliment

Accel-Candésartan/HCTZ Comprimés se prend avec ou sans aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide doit être individualisée. L'association fixe n'est pas destinée au traitement initial. La dose de candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide doit être déterminée d'après l'ajustement posologique de chacun des composants.

Posologie recommandée et modification posologique

Une fois la tension artérielle du patient stabilisée avec les composants individuels, on pourra passer à un comprimé candésartan cilexétel/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 INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

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

Candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide doit être administré une fois par jour, à

peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments.

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

Traitement diurétique concomitant

Chez les patients qui prennent des diurétiques, il faut entreprendre un traitement avec le candésartan 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement aux 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 candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide est utilisé.

Considérations posologiques auprès des populations spéciales

Insuffisance hépatique

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

Candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et/ou une cholestase (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale

Il est recommandé d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (c.-à-d. Cl_{créat} entre 30-80 mL/min/1,73 m² de surface corporelle).

Candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les patients présentant

une insuffisance rénale grave ($\text{Clcréat} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de surface corporelle) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Gériatrie (> 65 ans)

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

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide chez les enfants restent à établir.

Candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose d'Accel-Candésartan/HCTZ Comprimés 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 prochaine dose.

Il ne faut jamais prendre une double dose d'Accel-Candésartan/HCTZ Comprimés pour compenser les doses oubliées.

SURDOSAGE

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

On ne dispose d'aucune donnée spécifique sur le surdosage avec le candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide. On peut entreprendre un traitement symptomatique et de soutien.

Candésartan cilexétel

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

rèvelent inadéquates. On a noté dans les rapports de cas sur le surdosage (≤ 672 mg de candésartan cilexétel) que les patients s'étaient bien rétablis.

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

Hydrochlorothiazide

Les symptômes de surdosage observés le plus souvent avec l'hydrochlorothiazide sont ceux qui sont causés par la perte d'électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si on a aussi administré des digitaliques, l'hypokaliémie risque d'accentuer les arythmies cardiaques. La quantité d'hydrochlorothiazide éliminée par l'hémodialyse n'a pas été déterminée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Candésartan cilexétel et hydrochlorothiazide associe l'action du candésartan cilexétel, un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, à celle d'un diurétique thiazidique, soit l'hydrochlorothiazide.

Candésartan cilexétel

Le candésartan cilexétel s'oppose à l'angiotensine II en bloquant le récepteur de type un (AT1) 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 AT1 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 AT2 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 AT1 que pour les récepteurs AT2. Le lien solide entre le candésartan et le récepteur AT1 est le résultat de sa forte liaison avec le récepteur et de sa lente dissociation de celui-ci.

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un agent diurétique et antihypertensif qui entrave la réabsorption des

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

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

Pharmacodynamique

Candésartan cilexétil

Le candésartan inhibe les effets vasopresseurs de l'angiotensine II en perfusion de façon proportionnelle à la dose. Après l'administration unique quotidienne pendant une semaine de 8 mg de candésartan cilexétil, l'effet vasopresseur était inhibé d'environ 90 % au moment du pic (4 à 8 heures après la prise du médicament), et toujours d'environ 50 % après 24 heures. Les concentrations plasmatiques d'angiotensine I et d'angiotensine II, et l'activité plasmatique de la rénine ont augmenté de façon proportionnelle à la dose après une administration unique et des administrations répétées de candésartan cilexétil à des sujets sains et à des patients hypertendus. On a observé une baisse des concentrations plasmatiques de l'aldostérone après l'administration de 32 mg de candésartan cilexétil à des patients hypertendus.

Hydrochlorothiazide

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

Pharmacocinétique

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

Candésartan cilexétil

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

Distribution : Le volume de distribution du candésartan est de 0,13 L/kg. Le candésartan se lie fortement aux protéines plasmatiques (> 99 %) et ne pénètre pas les globules rouges. La 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 bioactif 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 marquée au ^{14}C , approximativement 33 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine, et à peu près 67 % dans les fèces. Après une dose intraveineuse (IV) de candésartan marqué au ^{14}C , environ 59 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine et environ 36 % dans les fèces. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du candésartan. La demi-vie d'élimination du candésartan est d'environ 9 heures. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan administré par voie orale à des doses allant ≤ 32 mg sont linéaires, que ce soit après une administration unique ou après des prises répétées. Il n'y a aucune accumulation sérique du candésartan et de son métabolite inactif après des administrations uni quotidiennes répétées.

Hydrochlorothiazide

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

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

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

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

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

Insuffisance hépatique :

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

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

Insuffisance rénale :

Insuffisance rénale légère à modérée (Cl_{créat} 31-60 mL/min/1,73 m²) : La C_{max} et l'ASC du candésartan ont augmenté de 40 à 60 % et de 50 à 90 %, respectivement, pendant des administrations répétées, mais la t_{1/2} n'a pas changé, en comparaison avec des patients dont la fonction rénale était normale (Cl_{créat} > 60 mL/min/1,73 m²). Aucune accumulation plasmatique du médicament n'a été observée.

Insuffisance rénale grave (Cl_{créat} 15-30 mL/min/1,73 m²) : Les hausses de la C_{max} et de l'ASC ont été de 40 à 60 % et de 110 %, respectivement. La t_{1/2} terminale du candésartan a à peu près doublé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave et ces changements ont entraîné une certaine accumulation dans le plasma.

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

ENTREPOSAGE ET STABILITE

Conserver entre 15°C-30°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Accel-Candésartan/HCTZ est disponible en comprimés de 16 mg/12,5 mg, 32 mg/12,5 mg and 32 mg/25mg.

Composition

Ingrédient médicinal : Candésartan cilexétile/hydrochlorothiazide à 16 mg/12,5 mg, 32 mg / 12,5 mg ou 32 mg / 25 mg.

Les ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, amidon de maïs, carboxyméthyl cellulose calcique, hydroxypropyl cellulose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium. L'oxyde de fer rouge est présent sous forme de colorant (pour 16 mg/12,5 mg et 32 mg / 25 mg) ainsi que l'oxyde de fer jaune (pour 32 mg/12,5 mg)

Disponibilité

Accel-Candésartan/HCTZ 16 mg/12,5 mg sont des comprimés biconvexes tachetés de couleur rose pâle, de forme ovale, non pelliculés portant l'inscription 'L3' et '02' de chaque côté de la ligne de rupture d'un côté une ligne de rupture de l'autre côté. Est disponible en blister et en bouteille comme suit :

Bouteille de 100 comprimés - 100 comprimés dans une bouteille PEHD blanche opaque scellée par induction et avec un bouchon de sécurité pour enfants.

Accel-Candésartan/HCTZ 32 mg/12,5 mg sont des comprimés biconvexes tachetés de couleur jaune pâle, de forme ovale, non pelliculés portant l'inscription 'L3' et '04' de chaque côté de la ligne de rupture d'un côté une ligne de rupture de l'autre côté. Est disponible en blister et en bouteille comme suit :

Bouteille de 100 comprimés - 100 comprimés dans une bouteille PEHD blanche opaque scellée par induction avec un bouchon à vis.

Accel-Candésartan/HCTZ 32 mg/25 mg sont des comprimés biconvexes tachetés de couleur rose pâle, de forme ovale, non pelliculés portant l'inscription 'L3' et '04' de chaque côté de la ligne de rupture d'un côté une ligne de rupture de l'autre côté. Est disponible en blister et en bouteille comme suit :

Bouteille de 100 comprimés - 100 comprimés dans une bouteille PEHD blanche opaque scellée par induction avec un bouchon à vis.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Désignation commune :

candesartan cilexétel, USP

+

Nom propre :

Hydrochlorothiazide, USP

Nom chimique :

(±)-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

+

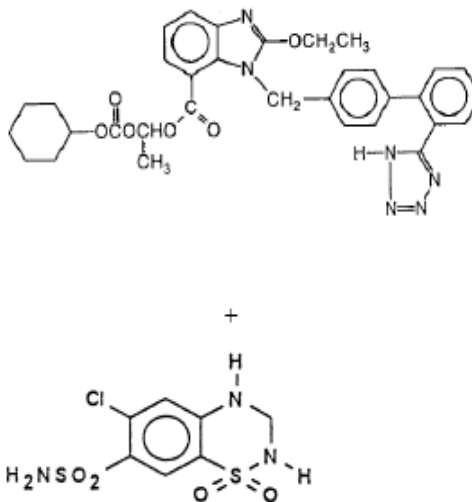
6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulphonamide 1,1-dioxide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

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

610,67 g/mol + 297,7 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description :

Le candesartan cilexétel est une poudre blanche à blanc cassé. Le candésartan cilexétel est peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'eau.

L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline inodore blanche ou presque blanche.

L'hydrochlorothiazide est très légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et modérément soluble dans l'éthanol (96 %).

Point de fusion :

Candesartan cilexétel : 163 °C avec décomposition.

Hydrochlorothiazide : 268°C

Coefficient de partage : Candésartan cilexétil

pH de La solution tampon	Coefficient de parage (K at 20°C)	
	Ether éthylique	1-Octanol
1,1	>1000	>1000
6,9	>1000	>1000
8,9	141	>1000

$$K = \frac{\text{Concentration de Candésartan Cilexétil dans la couche organique}}{\text{Concentration de Candésartan Cilexétil dans la solution tampon}}$$

Coefficient de partage : Hydrochlorothiazide

pH de La solution tampon	Constante d'ionisation (pKa at 25°C)
	n-Octanol
1,06	1,94
3,00	0,866
7,40	0,855

ESSAIS CLINIQUES

Candésartan cilexétil

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

L'effet antihypertensif observé était à peu près complet dans les 2 semaines qui ont suivi le début du traitement, et complet après 4 semaines. La posologie 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 cilexétil a produit un effet antihypertensif additionnel.

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

Dans des études à long terme d'une durée ≤ 1 an, l'efficacité antihypertensive du

candésartan cilexétil s'est maintenue, et aucun effet rebond n'a été observé après un arrêt brusque du traitement.

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

Comparaison

L'efficacité antihypertensive du candésartan 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 du 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. Le candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide, administré une fois par jour, procure une réduction de la tension artérielle efficace, uniforme et proportionnelle à la dose pendant 24 heures, sans grande différence entre les pics et les creux pendant l'intervalle posologique et sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'indication d'hypotension grave ou exagérée liée à la première dose ou d'effet rebond après l'arrêt du traitement.

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 quotidienne, ont démontré une baisse proportionnelle à la dose de la tension artérielle avec le 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 proportionnel à la dose.

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

Étude comparative pivot sur la biodisponibilité

Une étude comparative, randomisée, à double insu, à quatre permutations avec groupes séquentiels à deux phases portant sur la biodisponibilité d'Accel-Candésartan/HCTZ Comprimés (comprimés 16 mg/12,5 mg) (fabriqué par Accel Pharma Inc.) et ATACAND® PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) comprimés 16/12,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée sur 56 sujets hommes en bonne santé à jeun. Un résumé des données de

biodisponibilité de 55 sujets est présenté dans les tableaux ci-dessous.

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

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

*Accel-Candésartan/HCTZ Comprimés (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) comprimés 16/12,5 mg par Accel Pharma Inc.

[†] ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) comprimés 16/12,5 mg fabriqué par AstraZeneca Canada Inc., achetés au Canada.

[§]Exprimé en moyenne arithmétique seulement (échelle).

[€]Exprimé en moyenne arithmétique seulement (CV%).

Tableau 5 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 (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{0T} (ng.hr/mL)	593,2 610,6 (23,6)	611,3 628,0 (23,4)	97,0	94,4-99,7
ASC _{0I} (ng.hr/mL)	641,7 660,8 (23,8)	656,6 673,7 (22,7)	97,7	95,3-100,2
C _{max} (ng/mL)	83,2 86,0 (25,5)	87,0 89,4 (24,0)	95,7	92,2-99,4
T _{max} [§] (hr)	2,3 (1,0-4,3)	2,0 (1,0-4,5)		
t _{1/2} [€] (hr)	8,7 (14,0)	9,0 (13,8)		

* Accel-Candésartan/HCTZ Comprimés (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) comprimés 16/12,5 mg par Accel Pharma Inc.

† ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) comprimés 16/12,5 mg fabriqués par AstraZeneca Canada Inc., achetés au Canada.

§Exprimés en moyenne arithmétique seulement (échelle).

€Exprimés en moyenne arithmétique seulement (CV%).

Une étude comparative, randomisée, à double insu, à quatre permutations avec groupes séquentiels à deux phases portant sur la biodisponibilité d'Accel-Candésartan/HCTZ Comprimés (comprimés 32 mg/25 mg) (fabriqué par Accel Pharma Inc.) et ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) comprimés 32/25 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée sur 42 sujets hommes en bonne santé à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité de 37 sujets est présenté dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 6 Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité du Candésartan

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

* Accel-Candésartan/HCTZ Comprimés (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) comprimés 32/25 mg par Accel Pharma Inc.

† ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) comprimés 32/25 mg fabriqués par AstraZeneca Canada Inc., achetés au Canada.

§Exprimés en moyenne arithmétique seulement (échelle).

€ Exprimés en moyenne arithmétique seulement (CV%).

Tableau 7 Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité de l'Hydrochlorothiazide

HYDROCHLOROTHIAZIDE (1 x 32 mg Candésartan Cilexétel /25 mg Hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
AS _{C_{0T}} (ng.hr/mL)	1367,8 1405,6 (23,7)	1382,5 1415,1 (21,5)	98,9	94,8-103,3
AS _{C_{0I}} (ng.hr/mL)	1412,3 1451,0 (23,7)	1428,4 1461,4 (21,4)	98,9	94,7-103,2
C _{max} (ng/mL)	180,5 185,8 (24,0)	187,1 192,8 (25,1)	96,5	91,3-102,0
T _{max} [§] (hr)	2,0 (1,0-4,5)	2,0 (1,0-4,3)		
t _{1/2} [€] (hr)	9,3 (19,7)	9,1 (17,7)		

* Accel-Candésartan/HCTZ Comprimés (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) comprimés 32/25 mg par Accel Pharma Inc.

[†] ATACAND® PLUS (candésartan cilexétel/hydrochlorothiazide) comprimés 32/25 mg fabriqués par AstraZeneca Canada Inc., achetés au Canada.

[§] Exprimés en moyenne arithmétique seulement (échelle).

[€] Exprimés en moyenne arithmétique seulement (CV%).

PHARMACOLOGIE DETAILLE

Pharmacologie animale

Dans une étude *in vitro* sur le dosage, l'hydrochlorothiazide à 10⁻⁵ M n'a pas compromis l'inhibition par le candésartan de la liaison de l'angiotensine II [¹²⁵I] à son récepteur.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 8 **Toxicité aiguë**

Voie	Espèces	Sexe	Valeurs de DL ₅₀ (mg/kg)
Gavage oral	rat	Mâle Femelle	>2000 candésartan cilexétel & >1000 HCTZ

Toxicité chronique

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

Tableau 9 Toxicité après administration répétée de doses orales

Espèce/ Souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administra tion	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	Aucune mort, aucune anomalie liées au traitement dans les signes cliniques, la chimie urinaire ou la pathologie macroscopique, ou après une analyse d'urine ou une ophtalmoscopie. Diminution du poids corporel, de la prise d'aliments, du poids du cœur et de l'osmolalité et augmentation de la fréquence des basophiles dans les tubules rénaux, de l'hypertrophie des cellules juxta glomérulaires pour les GR 300/0 et 300/10. Les GR 300/0, 30/10 et 300/10 ont connu une augmentation du volume urinaire, de la prise d'eau, de l'azote uréique, du cholestérol total, une atrophie de la zone glomérulée et une réduction de l'osmolalité, des érythrocytes, des concentrations d'hématocrite et d'hémoglobine et des triglycérides. Dans les GR 30/10 et 300/10, il y a eu une hausse de la créatinine, de l'ALP, de la LAP et du phosphore inorganique. M dans GR 300/0 et 30/10 ont eu une augmentation du potassium, ainsi que M et F dans GR 300/10, F dans GR 3/10 ont eu une augmentation de la diurèse, de la prise d'eau, de l'ALP, de la LAP et une atrophie de la zone glomérulée. F dans GR 0/10 et 3/10 ont eu une baisse du chlorure.
Rat / Fischer 344/DuCrj	10M + 10F	13 semaines alimentaire	0/0 1/10 10/10 100/10	Aucune mort ni aucun signe d'anomalie. Aucune interaction toxicinétique entre le candésartan cilexétel et l'HCTZ. Les GR 10/10 et 100/10 ont connu une hausse des basophiles dans les tubules rénaux, de la calcification des papilles rénales, de l'azotémie sanguine, du phosphore inorganique et baisse du calcium, des globules rouges protéiniques totaux, de l'hémoglobine et des hématocrites. Le GR 100/10 a connu une atrophie de la zone glomérulée, des cylindres urinaires, des taches blanches aux reins, et une augmentation de la créatinine et du volume corpusculaire.
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 une hausse des concentrations plasmatiques d'azote uréique et de créatinine. On a noté : accroissement de la régénération des tubules rénaux, hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires, érosion ou ulcères dans l'estomac chez la plupart des animaux du GR 100/10 et chez certains animaux du GR 20/10. Parmi les autres anomalies observées dans divers groupes autres que le groupe témoin, il y avait : diminution de l'osmolalité, des réticulocytes, du chlorure et du potassium et augmentation de l'azote uréique, du calcium, du potassium inorganique, de la créatinine, des érythrocytes, des hématocrites et de l'hémoglobine.

Espèce/ Souche	Nombre d'animaux par groupe	Durée et voie d'administra tion	Dose quotidienne de candésartan cilexétil/HCTZ (mg/kg)	Résultats
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, une calcification de la muqueuse et une atrophie démontrée des glandes. Baisse de la pression osmotique urinaire dans GR 20/10 et femelles des GR 0,8/10 et 4/10 et augmentation des concentrations de sodium chez ces femelles. Tous les autres animaux sacrifiés au moment prévu ne présentaient aucun changement lié au traitement, sauf les changements histologiques aux reins.
Beagle	3M + 3F	13 semaines alientaire	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 juxta glomérulaires s'est produite chez les animaux ayant pris les doses suivantes : 4/0 et 4/30. On a observé des cas d'augmentation du volume urinaire et de baisse du potassium sérique chez les GR 0/30 et 4/30.

Études sur la reproduction et le développement

Des études de reproduction ont été effectuées chez les rats, les souris et les lapins. Chez les rats, on a noté des effets sur le poids corporel de la mère et sur celui du fœtus à 100/10 mg/kg/jour, ainsi qu'un effet mineur sur le squelette des fœtus à 30/10 mg/kg/jour avec l'association Candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide. Le niveau posologique sans effet indésirable observé chez les rats était de 10/10 mg/kg avec cette même association. La toxicité chez la mère était semblable après la monothérapie et le traitement d'association. Chez les souris, aucun effet sur la mère ni le fœtus n'a été observé à des doses allant jusqu'à 1000/10 mg/kg/jour. Chez les lapins, on a observé une toxicité chez la mère suivie d'une perte du fœtus et de la mort à des doses partant de 1/10 mg/kg. L'ajout de l'hydrochlorothiazide n'a pas changé de façon significative les résultats des études sur le développement fœtal chez aucune des trois espèces étudiées.

Effets sur le développement des reins

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

Pouvoir mutagène

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

Pouvoir carcinogène

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

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

Il n'existe aucune preuve que le candésartan cilexétil ou l'hydrochlorothiazide est carcinogène.