

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atacand Plus 8 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus 32 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus 32 mg/25 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé d'Atacand Plus 8 mg/12,5 mg contient 8 mg de candésartan cilexetil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 76,3 mg de lactose monohydraté.

1 comprimé d'Atacand Plus 16 mg/12,5 mg contient 16 mg de candésartan cilexetil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 68 mg de lactose monohydraté.

1 comprimé d'Atacand Plus 32 mg/12,5 mg contient 32 mg de candésartan cilexetil et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 148,5 mg de lactose monohydraté.

1 comprimé d'Atacand Plus 32 mg/25 mg contient 32 mg de candésartan cilexetil et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 136 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés d'Atacand Plus 8 mg/12,5 mg sont des comprimés blancs, ovales de 4,5 mm x 9,5 mm, biconvexes avec une entaille de chaque côté et gravés de l'inscription A/CK d'un côté.

Les comprimés d'Atacand Plus 16 mg/12,5 mg sont des comprimés de couleur pêche, ovales de 4,5 mm x 9,5 mm, biconvexes avec une entaille de chaque côté et gravés de l'inscription A/CS d'un côté.

Les comprimés d'Atacand Plus 32 mg/12,5 mg sont des comprimés de couleur jaune, ovales de 6,5 mm x 11 mm, biconvexes avec une entaille et gravés de l'inscription A/CJ d'un côté et d'une entaille sensible à la pression de l'autre côté.

Les comprimés d'Atacand Plus 32 mg/25 mg sont des comprimés de couleur rose, ovales de 6,5 mm x 11 mm, biconvexes avec une entaille et gravés de l'inscription A/CD d'un côté et d'une entaille sensible à la pression de l'autre côté.

Les comprimés d'Atacand Plus 32 mg/12,5 mg et Atacand Plus 32 mg/25 mg peuvent être divisés en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Atacand Plus est indiqué dans :

- le traitement de l'hypertension artérielle primaire chez l'adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie en cas d'hypertension

La dose recommandée d'Atacand Plus est de 1 comprimé une fois par jour.

Un ajustement de la dose de chaque composé (candésartan cilexetil et hydrochlorothiazide) est recommandé. En fonction de la situation clinique, un passage direct de la monothérapie à Atacand Plus peut être envisagé. Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé en cas de passage de l'hydrochlorothiazide en monothérapie à Atacand Plus. Atacand Plus peut être administré chez l'adulte dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie ou Atacand Plus à des doses inférieures.

L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint généralement dans les 4 semaines qui suivent le début du traitement.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients présentant une déplétion du volume intravasculaire

Une adaptation de la dose de candésartan cilexetil est recommandée chez les patients à risque d'hypotension, tels que les patients susceptibles de présenter une déplétion volémique (une dose initiale de 4 mg de candésartan cilexetil peut être envisagée chez ces patients).

Patients insuffisants rénaux

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30-80 ml/min/1,73 m² de surface corporelle (SC)), un ajustement de la dose est recommandé.

Atacand Plus est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m² SC) (voir rubrique 4.3).

Patients insuffisants hépatiques

Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée.

Atacand Plus est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Atacand Plus chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration orale.

Atacand Plus peut être pris avec ou sans nourriture.
La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.
Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'hydrochlorothiazide et la nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux substances actives dérivées du sulfonamide. L'hydrochlorothiazide est une substance active dérivée du sulfonamide.

Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ SC}$).

Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.

Hypokaliémie réfractaire et hypercalcémie.

Goutte.

L'association d'Atacand Plus à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance rénale

Comme avec d'autres agents inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone, des changements dans la fonction rénale sont attendus chez des patients sensibles traités par Atacand Plus (voir rubrique 4.3).

Transplantation rénale

L'expérience clinique concernant l'utilisation d'Atacand Plus chez les patients qui ont subi une transplantation rénale est limitée.

Sténose des artères rénales

Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), peuvent accroître l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein unique.

Réduction volémique intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire et/ou une déplétion en sodium, comme il a été décrit avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces anomalies devront par conséquent être corrigées avant l'administration d'Atacand Plus.

Anesthésie et intervention chirurgicale

Chez des patients traités par un ARAII, une hypotension peut survenir au cours d'une anesthésie ou d'une intervention chirurgicale, en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Très rarement, l'hypotension peut être sévère et nécessiter le recours à un remplissage vasculaire et/ou à des substances vasopressives.

Insuffisance hépatique

Les thiazides doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, car des altérations même discrètes de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent accélérer la survenue d'un coma hépatique. Aucune expérience clinique n'est disponible avec Atacand Plus chez les patients insuffisants hépatiques.

Sténose de la valve aortique et mitrale (cardiomyopathie obstructive hypertrophique)

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose de la valve aortique ou mitrale hémodynamiquement pertinente ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs qui agissent par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence l'utilisation d'Atacand Plus n'est pas recommandé pour cette population.

Déséquilibre électrolytique

Une surveillance régulière des électrolytes sériques doit être effectuée à intervalles réguliers. Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydro-électrolytique (hypercalcémie, hypokaliémie, hyponatrémie, hypomagnésémie et alcalose hypochlorémique).

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'élimination urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être le signe d'une hyperparathyroïdie non révélée. Il faut interrompre le traitement par thiazides avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

L'hydrochlorothiazide augmente l'élimination urinaire de potassium en fonction de la dose ce qui peut provoquer une hypokaliémie. Cet effet de l'hydrochlorothiazide semble être moins important quand il est associé avec le candésartan cilexetil. Le risque d'hypokaliémie peut être accru chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, les patients dont la diurèse est excessive, les patients qui ont un apport oral d'électrolytes inapproprié et les patients qui prennent en même temps des corticoïdes ou de l'hormone corticotrope (ACTH).

Le traitement par le candésartan cilexetil peut provoquer une hyperkaliémie, spécialement en présence d'insuffisance cardiaque et/ou d'insuffisance rénale. L'administration concomitante d'Atacand Plus et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'aliskiren, de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts salins ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium (tels que l'héparine sodique, le co-trimoxazole, également connu comme triméthoprime/sulfaméthoxazole) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Une surveillance adéquate de la kaliémie est recommandée.

Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium a été démontrée avec les thiazides et peut entraîner une hypomagnésémie.

Effets métaboliques et endocriniens

Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris de l'insuline. Un diabète

sucré latent peut se manifester pendant un traitement par un dérivé thiazidique. Une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides a été observée au cours d'un traitement par des diurétiques thiazidiques. Cependant, aux doses contenues dans Atacand Plus, seuls des effets minimes ont été observés. Les diurétiques thiazidiques augmentent l'uricémie et peuvent favoriser la survenue d'une crise de goutte chez les patients à risque.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent durant le traitement, il est recommandé de l'arrêter. Si une ré-administration du traitement par diurétique est absolument nécessaire, il est recommandé de protéger les zones du corps exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir rubrique 4.8).

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une diminution aiguë de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires et surviennent généralement dans les heures ou les semaines suivant l'initiation du médicament. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement primaire consiste à interrompre la prise du médicament le plus rapidement possible. Il peut être nécessaire d'envisager des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Atacand Plus doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [y compris le candésartan cilexetil] (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un

angioedème intestinal est diagnostiqué, le candésartan cilexetil doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en oeuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

En général

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par des médicaments, agissant sur ce système, y compris les ARAII a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou rarement à une insuffisance rénale aiguë. Comme avec les autres médicaments antihypertenseurs, une chute excessive de la pression artérielle chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébro-vasculaire athéroscléreuse peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique mais sont plus vraisemblables chez les patients qui ont de tels antécédents.

Des cas d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

L'effet antihypertenseur d'Atacand Plus peut être renforcé par d'autres médicaments antihypertenseurs.

Ce médicament contient du lactose, comme excipient ; les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent donc pas prendre ce médicament.

Grossesse

Un traitement par les ARAII ne doit pas être commencé au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur et d'opter pour un médicament dont un profil de sécurité pendant la grossesse est établi. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les composés qui ont fait l'objet d'études de pharmacocinétique clinique sont la warfarine, la digoxine, des contraceptifs oraux (par ex. éthinylestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide et la nifédipine. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec ces médicaments n'a été identifiée dans ces études.

L'effet de déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide peut être potentialisé par d'autres médicaments qui induisent une perte de potassium et une hypokaliémie (tels que les autres diurétiques hypokaliémisants, les laxatifs, l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G sodique, les dérivés de l'acide salicylique, les stéroïdes, l'ACTH).

L'administration concomitante d'Atacand Plus et de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts salins ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux sériques de potassium (par exemple l'héparine sodique, le co-trimoxazole, également connu comme triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent augmenter les taux sériques de potassium. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée si nécessaire (voir rubrique 4.4).

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie induites par les diurétiques favorisent l'apparition des effets cardiotoxiques potentiels des glycosides digitaux et des antiarythmiques. Une surveillance

périodique de la kaliémie est recommandée en cas d'administration d'Atacand Plus avec ces médicaments ainsi qu'avec les médicaments suivants susceptibles d'induire des torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe Ia (tels que quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- antiarythmiques de classe III (tels qu'amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide)
- certains antipsychotiques (tels que thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol)
- autres (tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, kétansérine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénadine, vincamine IV).

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées au cours de l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'hydrochlorothiazide. Un effet similaire a aussi été rapporté avec les ARAII. L'utilisation du candésartan et de l'hydrochlorothiazide avec du lithium n'est pas recommandée. Si l'association est indispensable, une surveillance attentive des taux sériques de lithium est recommandée.

Lorsque des ARAII sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (par exemple des inhibiteurs sélectifs de la COX 2, de l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et des AINS non sélectifs), l'effet antihypertenseur peut être atténué.

Comme pour les IEC, l'utilisation concomitante d'ARAI et d'AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, dont une éventuelle insuffisance rénale aiguë et une augmentation des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients avec une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être utilisée avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients doivent être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale sera mise en place au début du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.

L'administration d'un AINS réduit les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de colestipol ou de colestyramine.

L'effet des myorelaxants non dépolarisants (tels que tubocurarine) peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

En réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où un supplément de calcium ou de vitamine D doit être prescrit, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie en fonction des résultats.

L'effet hyperglycémiant des bêta-bloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazides.

Les agents anticholinergiques (tels que l'atropine, le bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique.

Les thiazides peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de l'amantadine.

Les thiazides peuvent réduire l'élimination rénale des médicaments cytotoxiques (tels que cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppressifs.

Une hypotension orthostatique peut être aggravée par la prise simultanée d'alcool, de barbituriques ou d'anesthésiques.

Le traitement par des diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris de l'insuline. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

L'hydrochlorothiazide peut réduire la réponse artérielle aux amines vasopressives (ex. : l'adrénaline) mais pas suffisamment pour exclure un effet vasopresseur.

L'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement en cas d'administration de fortes doses de produits de contraste iodés.

Le traitement concomitant par la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications liées à la goutte.

Le traitement concomitant par le baclofène, l'amifostine, des antidépresseurs tricycliques ou des neuroleptiques peut renforcer l'effet antihypertenseur et induire une hypotension artérielle.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) :

L'utilisation des ARAI n'est pas recommandée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAI est contre-indiquée au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les données épidémiologiques disponibles relatives au risque de malformation après exposition aux IEC pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. Il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées disponibles relatives au risque d'utilisation des ARAI, cependant un risque similaire peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARAI ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse et d'opter pour un médicament dont le profil de sécurité pendant la grossesse est établi. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAI doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré.

L'exposition aux ARAI au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARAI doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide :

Les données relatives à l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation d'Atacand Plus au cours de l'allaitement, Atacand Plus n'est pas recommandé ; il est préférable d'utiliser d'autres traitements dont le profil de sécurité pendant l'allaitement a été bien établi, en particulier chez le nouveau-né ou le prématuré.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Les thiazides administrées à fortes doses produisent une diurèse intensive ; ils peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation d'Atacand Plus pendant l'allaitement n'est pas recommandée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets d'Atacand Plus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite ou de l'utilisation de machines, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue au cours du traitement avec Atacand Plus doit être prise en compte.

4.8 Effets indésirables

Dans les essais cliniques contrôlés avec candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide, les événements indésirables ont été transitoires et d'intensité légère. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables sous candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide (2,3-3,3%) et sous placebo (2,7-4,3%).

Dans les essais cliniques avec candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide, les effets indésirables étaient limités à ceux rapportés précédemment avec candésartan cilexetil et/ou hydrochlorothiazide.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables avec le candésartan cilexetil au cours des essais cliniques et après commercialisation. Dans une analyse groupée de données d'essais cliniques menée chez des patients hypertendus, les effets indésirables du candésartan cilexetil ont été définis par une incidence d'événements supérieure d'au moins 1% à celle observée avec un placebo.

Les fréquences utilisées dans les tableaux de la rubrique 4.8 sont les suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminé (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
----------------------------	-----------	-------------------

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection respiratoire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Etourdissement/vertiges, céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	Très rare	Angioedème intestinal, nausées
	Indéterminé	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Angioedème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie à des doses habituellement supérieures ou égales à 25 mg.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Indéterminé	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, anémie aplastique, dépression médullaire, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (notamment hyponatrémie et hypokaliémie)
Affections psychiatriques	Rare	Troubles du sommeil, dépression, agitation
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensation de tête vide, vertiges
	Rare	Paresthésies
Affections oculaires	Rare	Vision trouble temporaire
	Indéterminé	Myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé, épanchement choroïdien
Affections cardiaques	Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension orthostatique
	Rare	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Détresse respiratoire (y compris pneumopathie et œdème pulmonaire)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	Très rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Anorexie, perte d'appétit, irritation gastrique, diarrhée, constipation
	Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Rare	Ictère (ictère intrahépatique cholestasique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Eruption, urticaire, réactions de photosensibilité
	Rare	Nécrolyse épidermique toxique
	Indéterminé	Lupus érythémateux systémique Lupus érythémateux cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Spasme musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Glycosurie
	Rare	Dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Faiblesse
	Rare	Fièvre
Investigations	Fréquent	Augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides
	Rare	Augmentations des taux d'urée et de créatinine sérique

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome : D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir détails ci-dessous.

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Sur base des considérations pharmacologiques, les principales manifestations attendues d'un surdosage avec le candésartan cilexetil sont une hypotension symptomatique et des vertiges. Des rapports de cas individuels de surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexetil) indiquent que les patients se sont rétablis sans incident particulier.

La principale manifestation d'un surdosage en hydrochlorothiazide est une perte aiguë de fluides et d'électrolytes. Des symptômes tels qu'étourdissements, hypotension artérielle, soif, tachycardie, arythmies ventriculaires, sédation/altération de la conscience et crampes musculaires peuvent également être observés.

Conduite à tenir

Aucune information spécifique n'est disponible à propos du traitement d'un surdosage avec Atacand Plus. Cependant, les mesures suivantes sont suggérées.

L'induction de vomissements ou un lavage gastrique peuvent être envisagés dans certains cas. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique doit être instauré et les signes vitaux doivent être surveillés. Le patient doit être placé en position allongée, les jambes surélevées. Si cela n'est pas suffisant, le volume plasmatique doit être augmenté en perfusant une solution saline isotonique. L'équilibre acide et électrolytique doit être vérifié et corrigé si nécessaire. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.

Le candésartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse. La quantité d'hydrochlorothiazide éliminée par hémodialyse est inconnue.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II + diurétiques, code ATC : C09DA06.

Mécanisme d'action

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone, elle joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension et d'autres affections cardio-vasculaires. Elle participe également à la pathogénèse de l'hypertrophie et des dommages des organes cibles. Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II tels que la vasoconstriction, la stimulation d'aldostérone, la régulation de l'homéostasie hydro-sodée et la stimulation de la croissance cellulaire s'exercent par l'intermédiaire du récepteur de type 1 (AT₁).

Effets pharmacodynamiques

Le candésartan cilexetil est une prodrogue rapidement transformée en candésartan, le principe actif, par hydrolyse d'un groupement ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candésartan est un ARAII, sélectif des récepteurs AT₁, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candésartan n'a pas d'influence sur l'enzyme de conversion ou d'autres systèmes enzymatiques habituellement associés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Comme il n'y a aucun effet sur la dégradation des kinines, ou sur le métabolisme d'autres substances, telle la substance P, il est peu probable que la prise d'ARAII soit associée à de la toux. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan cilexetil à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux

était plus faible chez les patients traités par le candésartan cilexetil. Le candésartan n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique doté d'un rôle important dans la régulation cardio-vasculaire. L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) se traduit par une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et d'angiotensine II et par une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone.

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative $\geq 50\,000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets du candésartan cilexetil à des doses de 8 mg à 16 mg (dose moyenne de 12 mg), une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire ont été évalués dans un essai clinique randomisé de 4 937 patients âgés (de 70 à 89 ans ; 21% âgés de 80 ans ou plus) présentant une hypertension légère à modérée qui ont été suivis pendant une durée moyenne de 3,7 ans (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly). Les patients recevaient du candésartan cilexetil ou un placebo en plus d'un autre traitement antihypertenseur si nécessaire. La pression artérielle était réduite de 166/90 à 145/80 mmHg dans le groupe candésartan et de 167/90 à 149/82 mmHg dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le critère principal d'évaluation, les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardio-vasculaire, accident vasculaire cérébral non mortel et infarctus du myocarde non mortel). 26,7 événements pour 1 000 patients-années ont été mis en évidence dans le groupe candésartan contre 30,0 événements pour 1 000 patients-années dans le groupe témoin (risque relatif 0,89, IC à 95% de 0,75 à 1,06, p=0,19).

L'hydrochlorothiazide inhibe la réabsorption active du sodium principalement au niveau des tubules rénales distales ; il stimule l'excrétion de sodium, de chlorure et d'eau. L'élimination rénale de potassium et de magnésium augmente en fonction de la dose, alors que la réabsorption du calcium s'élève. L'hydrochlorothiazide provoque une réduction du volume plasmatique et du liquide extracellulaire, réduisant ainsi le débit cardiaque et la pression artérielle. La diminution des résistances périphériques contribue à diminuer la pression artérielle au cours d'un traitement à long terme.

De vastes études cliniques ont montré que le traitement à long terme par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

Le candésartan et l'hydrochlorothiazide ont des effets antihypertenseurs additifs.

Chez les patients hypertendus, Atacand Plus entraîne une diminution en fonction de la dose prolongée de la pression artérielle, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une hypotension importante ou exagérée après administration de la première dose ou d'effet rebond à l'arrêt du traitement. Après administration d'une dose unique d'Atacand Plus, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction

maximale de la pression artérielle est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé. Atacand Plus, administré une fois par jour, entraîne une réduction efficace et régulière de la pression artérielle au cours des 24 heures avec peu d'écart entre les effets maxima et minima dans l'intervalle de doses. Dans une étude randomisée en double aveugle, Atacand Plus 16 mg/12,5 mg une fois par jour a entraîné une réduction significativement supérieure de la pression artérielle et contrôlé significativement plus de patients que l'association losartan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg une fois par jour.

Dans les études randomisées en double aveugle, l'incidence d'événements indésirables, et notamment de toux, était plus faible pendant le traitement par Atacand Plus que pendant le traitement par des associations d'IEC et d'hydrochlorothiazide.

Dans deux études cliniques (randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles) conduites chez respectivement 275 et 1524 patients randomisés, les associations candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg ont entraîné des réductions de la pression artérielle respectives de 22/15 mmHg et 21/14 mmHg et elles étaient significativement plus efficaces que les composants individuels respectifs.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, conduite chez 1975 patients randomisés insuffisamment contrôlés sous 32 mg de candésartan cilexetil une fois par jour, l'adjonction de 12,5 mg ou de 25 mg d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions supplémentaires de la pression artérielle. L'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide 32 mg/25 mg était significativement plus efficace que l'association 32 mg/12,5 mg et les réductions globales moyennes de la pression artérielle étaient respectivement de 16/10 mmHg et de 13/9 mmHg.

L'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide a une efficacité similaire, quels que soient l'âge et le sexe des patients.

Il n'existe actuellement pas de données sur l'utilisation de l'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide chez les patients présentant une maladie rénale/néphropathie, une réduction de la fonction ventriculaire gauche/insuffisance cardiaque congestive ou en post-infarctus du myocarde.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique. En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, de troubles cardiovasculaires ou les 2. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels

que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante de candésartan cilexetil et d'hydrochlorothiazide n'a aucun impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces deux agents actifs.

Absorption et distribution

Candésartan cilexetil

Après administration orale, le candésartan cilexetil est transformé en candésartan, la substance active. La biodisponibilité absolue du candésartan est d'environ 40% après l'administration orale d'une solution de candésartan cilexetil. La biodisponibilité relative de la forme comprimé du candésartan cilexetil par rapport à celle de la même solution orale est d'environ 34% avec une très faible variabilité. La concentration sérique maximale moyenne (C_{max}) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candésartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses dans l'échelle de doses thérapeutiques. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée dans la pharmacocinétique du candésartan. L'aire sous courbe (AUC) des concentrations sériques de candésartan en fonction du temps n'est pas significativement modifiée par la prise de repas.

Le candésartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 99%). Le volume de distribution apparent du candésartan est de 0,1 l/kg.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité absolue d'environ 70%. La prise concomitante de nourriture augmente l'absorption d'environ 15%. La biodisponibilité peut diminuer chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque ou des œdèmes importants.

La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est d'environ 60%, le volume apparent de distribution d'environ 0,8 l/kg.

Biotransformation et élimination

Candésartan cilexetil

Le candésartan est principalement éliminé sous forme inchangée par voies urinaire et biliaire et il est faiblement éliminé par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles montrent qu'il n'y a pas d'effet sur le CYP2C9 ni sur le CYP3A4. Selon les données *in vitro*, on ne s'attend à aucune interaction *in vivo* avec les médicaments dont le métabolisme dépend des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 du cytochrome P450. La demi-vie terminale du candésartan est d'environ 9 heures. Il n'y a pas d'accumulation lors d'administrations répétées. La demi-vie ($t_{1/2}$) du candésartan reste inchangée (environ 9 h) après administration du candésartan cilexetil en association avec l'hydrochlorothiazide. Il n'y a pas d'accumulation supplémentaire de candésartan après administration répétée de l'association *versus* la monothérapie.

La clairance plasmatique totale du candésartan est d'environ 0,37 ml/min/kg avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/min/kg. L'élimination rénale du candésartan se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après une dose orale de candésartan cilexetil marqué au C^{14} , environ 26% de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candésartan et 7 % sous forme de métabolite inactif tandis qu'environ 56% de la dose est retrouvée dans les fèces sous forme de candésartan et 10% sous forme de métabolite inactif.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé ; il est excrété pratiquement entièrement sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Environ 70 % de la dose administrée par voie orale sont éliminés dans les urines en 48 heures. La demi-vie de l'hydrochlorothiazide reste inchangée (environ 8 h) après administration de l'hydrochlorothiazide en association avec le candésartan cilexetil. Il n'y a pas d'accumulation supplémentaire d'hydrochlorothiazide après administration répétée de l'association *versus* la monothérapie.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Candésartan cilexetil

Chez les patients âgés (de plus de 65 ans), la C_{max} et l'AUC du candésartan sont augmentées respectivement d'environ 50% et 80% comparativement à celles des sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence d'événements indésirables sont similaires après l'administration d'une dose donnée d'Atacand Plus chez les patients jeunes et les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la C_{max} et l'AUC du candésartan étaient augmentées après administration répétée d'environ 50% et 70% respectivement, mais la demi-vie terminale $t_{1/2}$ n'a pas été modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes chez les patients en insuffisance rénale sévère étaient d'environ 50% et 110% respectivement. La $t_{1/2}$ terminale du candésartan était approximativement doublée chez les patients en insuffisance rénale sévère. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan des patients hémodialysés étaient similaires à celles des patients en insuffisance rénale sévère.

Dans deux études, incluant toutes les deux des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de l'AUC moyenne du candésartan d'approximativement 20% pour une étude et de 80% pour l'autre étude a été mise en évidence (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Hydrochlorothiazide

La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est augmentée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune nouvelle donnée qualitative de toxicologie n'a été mise en évidence avec l'association candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide qui ne soit déjà connue pour les substances seules. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan a présenté des effets sur les reins et sur les paramètres érythrocytaires à des doses élevées chez la souris, le rat, le chien et le singe. Le candésartan a entraîné une baisse des paramètres dépendant de la lignée érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hémocrite). Le candésartan a également démontré des effets sur les reins (renouvellement, agrandissement et basophilie des tubules; augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine). Ces effets pourraient être secondaires à l'action hypotensive conduisant à des altérations de la perfusion rénale. L'adjonction de l'hydrochlorothiazide potentialise la néphrotoxicité du candésartan. De plus, le candésartan a entraîné une hyperplasie/une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. Ces modifications ont été considérées comme étant induites par l'action pharmacologique du candésartan et leur signification clinique est faible.

Une fœtotoxicité a été observée en fin de grossesse avec le candésartan. Les résultats des études de développement fœtal menées chez le rat, la souris ou le lapin n'ont pas été influencés significativement par l'adjonction d'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.6).

A des concentrations/doses très hautes, le candésartan et l'hydrochlorothiazide ont montré une activité génotoxique. Les données issues de tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan et l'hydrochlorothiazide n'exercent probablement aucune activité mutagène ou clastogène dans des conditions d'utilisation clinique.

Il n'y a eu aucune preuve de carcinogénicité pour les deux composés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Carmellose calcique
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Macrogol
Oxyde ferrique jaune (E172) (Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, 32 mg/12,5 mg et 32 mg/25 mg)
Oxyde ferrique rouge (E172) (Atacand Plus 16 mg/12,5 mg et Atacand Plus 32 mg/25 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés de 8 mg/12,5 mg : plaquettes en PVC-PVDC/Al de 28, 30, 90 et 98 comprimés.

Comprimés de 16 mg/12,5 mg : plaquettes en PVC-PVDC/Al de 14, 28, 30, 56, 90 et 98 comprimés.

Comprimés de 32 mg/12,5 mg : plaquettes en PVC-PVDC/Al de 28 et 98 comprimés.

Comprimés de 32 mg/25 mg : plaquettes en PVC-PVDC/Al de 28, 56 et 98 comprimés.

Comprimés de 16 mg/12,5 mg : flacons HDPE de 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Atacand Plus 8 mg/12,5 mg (plaquette) : BE203603
Atacand Plus 16 mg/12,5 mg (flacon) : BE213071
Atacand Plus 16 mg/12,5 mg (plaquette) : BE213062
Atacand Plus 32 mg/12,5 mg (plaquette) : BE345055
Atacand Plus 32 mg/25 mg (plaquette) : BE345073

LU:

Atacand Plus 8 mg/12,5 mg : 2005038732

- Atacand Plus 8 mg/12,5 mg, 28 comprimés (plaquette) : 0268848
- Atacand Plus 8 mg/12,5 mg, 30 comprimés (plaquette) : 0268851
- Atacand Plus 8 mg/12,5 mg, 90 comprimés (plaquette) : 0719434
- Atacand Plus 8 mg/12,5 mg, 98 comprimés (plaquette) : 0268882

Atacand Plus 16 mg/12,5 mg : 2005038733

- Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, 14 comprimés (plaquette) : 0719353
- Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, 28 comprimés (plaquette) : 0278621
- Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, 30 comprimés (plaquette) : 0719371
- Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, 56 comprimés (plaquette) : 0278634
- Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, 90 comprimés (plaquette) : 0719398
- Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, 98 comprimés (plaquette) : 0278648
- Atacand Plus 16 mg/12,5 mg, 100 comprimés (flacon) : 0719421

Atacand Plus 32 mg/12,5 mg : 2010030001

- Atacand Plus 32 mg/12,5 mg, 28 comprimés (plaquette) : 0548029
- Atacand Plus 32 mg/12,5 mg, 98 comprimés (plaquette) : 0548113

Atacand Plus 32 mg/25 mg : 2010030002

- Atacand Plus 32 mg/25 mg, 28 comprimés (plaquette) : 0548192
- Atacand Plus 32 mg/25 mg, 56 comprimés (plaquette) : 0548242
- Atacand Plus 32 mg/25 mg, 98 comprimés (plaquette) : 0548273

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

Atacand Plus 8 mg/12,5 mg : 31/05/1999.

Atacand Plus 16 mg/12,5 mg : 29/03/2000.

Atacand Plus 32 mg/12,5 mg et Atacand Plus 32 mg/25 mg : 16/07/2009.

Date de dernier renouvellement :

Atacand Plus 8 mg/12,5 mg : 16/07/2009.

Atacand Plus 16 mg/12,5 mg : 01/12/2017.

Atacand Plus 32 mg/12,5 mg et Atacand Plus 32 mg/25 mg : 01/12/2017.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025