

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 8 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 16 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 32 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 32 mg/25 mg, comprimés

[Voir annexe I- A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

[À compléter au niveau national]

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Atacand Plus est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle 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

La dose recommandée d'Atacand Plus est d'un comprimé par jour.

Une titration 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 une dose inférieure.

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

Populations particulières

Patient âgé

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

Patient présentant une déplétion du volume intravasculaire

Une adaptation de dose 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).

Patient insuffisant rénal

Les diurétiques de l'anse sont préférés aux thiazidiques dans cette population. Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min/1,73 m² de surface corporelle (SC)) avant le traitement par Atacand Plus (la posologie initiale recommandée de candésartan cilexetil est de 4 mg chez ces patients).

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

Patient insuffisant hépatique

Un ajustement posologique du candésartan cilexetil est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée avant le traitement par Atacand Plus (la posologie initiale recommandée de candésartan cilexetil est de 4 mg chez ces patients).

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

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Atacand Plus chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration orale.

Atacand Plus peut être administré pendant ou en dehors des repas.

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 à la substance active ou à l'un des excipients ou aux dérivés actifs du sulfonamide. L'hydrochlorothiazide est un dérivé actif du sulfonamide.

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

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m² SC).

Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.

Hypokaliémie réfractaire et hypercalcémie.

Goutte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Insuffisance rénale/transplantation rénale

Les diurétiques de l'anse sont préférés aux thiazidiques dans cette population. Quand Atacand Plus est utilisé chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandée.

Il n'y a pas d'expérience concernant l'administration d'Atacand Plus chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Sténose des artères rénales

Les médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), 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 fonctionnel unique.

Réduction volémique intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire et/ou une déplétion sodée, 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 diurétiques thiazidiques 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 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 agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation d'Atacand Plus n'est pas recommandée pour cette population.

Equilibre électrolytique

Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques doit être effectuée à intervalles réguliers. Les diurétiques thiazidiques, 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 en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement par diurétiques thiazidiques avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

L'hydrochlorothiazide provoque une élimination rénale de potassium dose-dépendante pouvant causer une hypokaliémie. Cet effet de l'hydrochlorothiazide semble être moins important en association avec le candésartan cilexetil. Le risque d'hypokaliémie peut être accru chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, les patients avec une diurèse excessive, les patients ayant un apport oral inapproprié d'électrolytes et les patients prenant 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 de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatiques (tels que héparine sodique) 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 thiazidiques 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 d'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 réadministration du traitement par diurétique est nécessaire, il est recommandé de protéger les zones du corps exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

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 présentant 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 du candésartan peut être renforcé par d'autres médicaments antihypertenseurs.

Ce médicament contient du lactose, comme excipient, et 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 pas prendre ce médicament.

Grossesse

Les ARAII ne doivent pas être débutés 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 pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. 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 ayant été évalués dans les études de pharmacocinétique clinique sont la warfarine, la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/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 potassique et une hypokaliémie (tels que les autres diurétiques hypokaliémians, les laxatifs, l'amphotéricine, le carbenoxolone, la pénicilline G sodique, les dérivés de l'acide salicylique, les corticoïdes, l'ACTH).

L'administration concomitante d'Atacand Plus et de diurétiques d'épargne potassique, d'une supplémentation en potassium, de sels de régime contenant du potassium ou d'autres

médicaments (par exemple l'héparine sodique) peuvent augmenter les taux de potassium. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée le cas échéant (voir rubrique 4.4).

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les diurétiques favorise l'apparition des effets cardiotoxiques potentiels des digitaliques 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, terfénaire, vincamine IV).

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été observées 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 ex 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'antagonistes d'ARAI et d'AINS peut augmenter le risque d'altération de la fonction rénale, y compris 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 à l'initiation 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 une supplémentation calcique ou de vitamine D doit être prescrite, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la posologie en fonction des résultats.

L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazidiques.

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

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'élimination rénale des médicaments cytotoxiques (tels que cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialisent 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.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 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 concernant le risque d'utilisation des ARAII, cependant un risque similaire aux IEC peut exister pour cette classe de médicaments. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII 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 ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1^{er} 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 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

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 (ARAII) :

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété en faible quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques administrés à des doses fortes produisent une diurèse intensive ; ils peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation d'Atacand Plus pendant l'allaitement est déconseillée.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du candésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite ou 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. La fréquence globale des événements indésirables n'a été corrélée ni à la posologie ni à l'âge. Les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été comparables sous candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide (2,3-3,3%) ou 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 avec le 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 $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$) :

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
Affections 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	Nausées

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hépato-biliaires	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	Très rare	Angio-œdème, éruption cutanée, urticaire, prurit
Affections musculo-squelettiques, des tissus conjonctif	Très rare	Dorsalgies, arthralgies, myalgies
Affections rénales et 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
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombopénie, aplasie et dépression médullaire, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques
Affections 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
Affections cardiaques	Rare	Arythmies
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension orthostatique
	Rare	Angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Détresse respiratoire (notamment pneumopathie et œdème pulmonaire)
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, réactions cutanées de type lupus érythémateux, réactivation d'un 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

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Investigations	Fréquent	Augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides
	Rare	Augmentations des taux d'urée et de créatinine

4.9 Surdosage

Symptômes

Les manifestations attendues d'un surdosage avec le candésartan cilexetil sont une hypotension symptomatique et des vertiges, en rapport avec l'activité pharmacologique. Des 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 électrolytiques. 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 besoin. 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.

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension et d'autres affections cardiovasculaires. 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).

Le candésartan cilexetil est une prodrogue rapidement transformé, après administration orale, 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'ARA II soit associée à une toux. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux était plus faible chez les patients traités par candésartan cilexetil. Le candésartan cilexetil n'agit sur aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant 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.

Les effets du candésartan cilexetil 8 mg à 16 mg (dose moyenne de 12 mg), une fois par jour, sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire étaient 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 était suivie 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 addition à 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 du tubule distal ; il stimule l'excrétion de sodium, de chlorure et d'eau. L'élimination rénale de potassium et de magnésium augmente de façon dose-dépendante, 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 réduction des résistances périphériques contribue à diminuer la pression artérielle au cours d'un traitement au long cours.

De vastes études cliniques ont montré que le traitement au long cours 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 dose-dépendante 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 mm Hg et 21/14 mm Hg 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 mm Hg et de 13/9 mm Hg.

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

Il n'existe pas actuellement 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.

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 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. 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 diminue chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque ou d'importants œdèmes.

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. Sa demi-vie terminale est d'environ 9 heures. Il n'y a pas d'accumulation lors d'administrations répétées. La demi-vie 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 cilxetil marqué au C¹⁴, 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 cilxetil. 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 cilxetil

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 augmentent après administration répétée d'environ 50% et 70% respectivement, mais la demi-vie d'élimination t_{1/2} n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes chez les patients en insuffisance rénale sévère sont d'environ 50% et 110% respectivement. La t_{1/2} terminale du candésartan est approximativement doublée chez les patients en insuffisance rénale sévère. Les paramètres pharmacocinétiques du candésartan des patients hémodialysés est similaire à celle 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 de toxicologie n'a été mise en évidence avec l'association candésartan cilxetil/ hydrochlorothiazide qui ne soit déjà connue pour les substances seules. Dans les études de sécurité préclinique, le candésartan a eu 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 dépendants de la lignée érythrocytaire (érythrocytes, hémoglobine, hématokrite). 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 qui entraîne une modification de la circulation rénale. L'adjonction de l'hydrochlorothiazide potentialise la néphrotoxicité du candésartan. De plus, le candésartan a

entraîné une hyperplasie/une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales. On suppose que ces modifications sont dues à l'effet pharmacologique du candésartan et que leur pertinence 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 et le lapin n'ont pas été influencés de manière significative 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 mutagénicité *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

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de précautions particulières de conservation concernant la température

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

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

[Voir annexe I- A compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de : {nom MS/Agence}

[À compléter au niveau national]

ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE/BOÎTE POUR FLACON/ÉTIQUETTE POUR
FLACON**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 8 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 16 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 32 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 32 mg/25 mg, comprimés

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ
HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES

Plaquette thermoformée non prédécoupée, Plaquette thermoformée prédécoupée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 8 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 16 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 32 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 32 mg/25 mg, comprimés

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide

2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES

Plaquette thermoformée non prédécoupée calendaire (7, 14, 28, 56 et 98 comprimés)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 8 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 16 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 32 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 32 mg/25 mg, comprimés

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide

2. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lun Mar Mer Jeu Ven Sam Dim

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 8 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 16 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 32 mg/12,5 mg, comprimés
Atacand Plus et nom associés (voir annexe I) 32 mg/25 mg, comprimés

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

candésartan cilexetil/hydrochlorothiazide

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interroger votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Atacand Plus et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Atacand Plus
3. Comment prendre Atacand Plus
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Atacand Plus
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'ATACAND PLUS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Le nom de votre médicament est Atacand Plus. Il est utilisé pour traiter la pression artérielle élevée (hypertension artérielle) chez les patients adultes. Il contient deux substances actives : le candésartan cilexetil et l'hydrochlorothiazide. Ces deux substances contribuent à la réduction de la pression artérielle.

- Le candésartan cilexetil appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Il entraîne un relâchement et un élargissement des vaisseaux sanguins, ce qui contribue à diminuer la pression artérielle.
- L'hydrochlorothiazide appartient à un groupe de médicaments appelé diurétiques. Il aide votre corps à se débarrasser de l'eau et des sels tels que le sodium dans vos urines, ce qui contribue à diminuer la pression artérielle.

Votre médecin pourra vous prescrire Atacand Plus si votre pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide administrés seuls.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE ATACAND PLUS

Ne prenez jamais Atacand Plus :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au candésartan cilexetil ou l'hydrochlorothiazide ou à l'un des autres composants contenus dans Atacand Plus (voir rubrique 6).
- si vous êtes allergique aux sulfamides. Si vous n'êtes pas sûr que cela vous concerne, demandez à votre médecin.
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (il est également préférable d'éviter de prendre Atacand Plus en début de grossesse) (voir rubrique « Grossesse »).
- si vous avez de graves problèmes rénaux.
- vous souffrez d'une maladie sévère du foie ou d'une cholestase (problème d'obstruction des voies biliaires qui empêche la bile de sortir de la vésicule biliaire).
- si vous avez de manière persistante de faibles taux de potassium dans le sang.

- si vous avez de manière persistante des taux élevés de calcium dans le sang.
- si vous avez déjà eu une crise de goutte.

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'une de ces situations vous concerne, parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Atacand Plus.

Faites attention avec Atacand Plus

Avant de prendre, ou lorsque vous prenez Atacand Plus, veuillez indiquer à votre médecin si

- vous êtes diabétique.
- vous avez des problèmes cardiaques, hépatiques ou rénaux.
- vous avez récemment subi une transplantation rénale.
- vous avez des vomissements, que vous avez récemment eu des vomissements importants ou si vous avez de la diarrhée.
- vous souffrez d'une maladie de la glande surrénale appelée syndrome de Conn (ou aussi appelé hyperaldostéronisme primaire).
- vous avez déjà eu une maladie appelée le lupus érythémateux disséminé (LED)
- votre pression artérielle est basse.
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral.
- vous avez déjà eu une allergie ou de l'asthme.
- vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Atacand Plus est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

Il est possible que votre médecin veuille vous voir plus souvent et réaliser certains examens si vous souffrez de l'une de ces pathologies.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, informez votre médecin ou votre dentiste que vous prenez Atacand Plus. En effet, associé à certains médicaments anesthésiques, Atacand Plus peut provoquer une baisse de votre pression artérielle.

Atacand Plus peut augmenter la sensibilité de votre peau au soleil.

Utilisation chez les enfants

Il n'y a pas d'expérience concernant l'administration d'Atacand Plus chez les enfants (de moins de 18 ans). Atacand Plus ne doit donc pas être utilisé chez les enfants.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Atacand Plus peut modifier l'action d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur l'action d'Atacand Plus. Si vous prenez certains médicaments, votre médecin pourrait avoir besoin de réaliser des examens sanguins de temps en temps.

Veuillez informer votre médecin si vous utilisez en particulier l'un des médicaments suivants :

- Autres médicaments qui aident à abaisser votre pression artérielle, tels que les bêta-bloquants, le diazoxide et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), par exemple l'énalapril, le captopril, le lisinopril ou le ramipril.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène, le naproxène, le diclofénac, le célécoxib ou l'étoricoxib (médicaments contre la douleur et l'inflammation).
- Acide acétylsalicylique (si vous prenez plus de 3g par jour) (médicament contre la douleur et l'inflammation.)
- Suppléments de potassium ou substituts du sel contenant du potassium (médicament qui augmentent le taux de potassium dans le sang).
- Suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Médicaments pour diminuer le cholestérol, tels que colestipol ou colestyramine.
- Médicaments contre le diabète (comprimés ou insuline).
- Médicaments pour contrôler les battements de votre cœur (agents antiarythmiques), tels que digoxine et bêtabloquants.

- Médicaments pouvant être influencés par les taux de potassium dans le sang, tels que certains médicaments antipsychotiques.
- Héparine (médicament pour fluidifier le sang).
- Diurétiques (médicament favorisant l'élimination de l'eau).
- Laxatifs.
- Pénicilline (antibiotique).
- Amphotéricine (pour le traitement des infections fongiques).
- Lithium (médicament pour les problèmes de santé mentale).
- Corticoïdes tels que prednisolone.
- Hormone hypophysaire (ACTH).
- Médicaments pour traiter le cancer.
- Amantadine (pour le traitement de la maladie de Parkinson ou d'infections graves dues à des virus).
- Barbituriques (type de sédatifs également utilisés pour traiter l'épilepsie).
- Carbenoxolone (pour le traitement des maladies de l'œsophage ou des ulcères de la bouche).
- Agents anticholinergiques tels que l'atropine et le bipéridène.
- Ciclosporine, médicament utilisé dans la transplantation d'organe pour éviter le rejet du greffon.
- Autres médicaments qui peuvent augmenter l'effet antihypertenseur tels que le baclofène (médicament pour soulager la spasticité), l'amifostine (utilisée dans le traitement du cancer) et certains médicaments antipsychotiques.

Prise d'Atacand Plus avec les aliments et les boissons (dont l'alcool)

- Vous pouvez prendre Atacand Plus avec ou sans aliments.
- Lorsque vous prenez Atacand Plus, veuillez demander conseil à votre médecin avant de boire de l'alcool. L'alcool peut vous provoquer des vertiges ou des étourdissements.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir)

enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Atacand Plus avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place d'Atacand Plus. Atacand Plus est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter.

Atacand Plus est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent se sentir fatiguées ou avoir des vertiges lorsqu'elles prennent Atacand Plus. Si c'est votre cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

Informations importantes sur certains composants d'Atacand Plus

Atacand Plus contient du lactose, un type de sucre. Si votre médecin vous a indiqué que vous avez une intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE ATACAND PLUS

Prenez Atacand Plus en respectant strictement la prescription de votre médecin / Respecter toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Il est important de continuer à prendre Atacand Plus chaque jour.

La dose habituelle d'Atacand Plus est de un comprimé une fois par jour.

Le comprimé est à avaler avec un verre d'eau.

Essayez de le prendre tous les jours à la même heure. Cela vous aidera à ne pas l'oublier.

Si vous avez pris plus d'Atacand Plus que vous n'auriez dû

Si vous avez dépassé la dose d'Atacand Plus prescrite par votre médecin, contactez immédiatement un médecin ou un pharmacien pour lui demander conseil.

Si vous oubliez de prendre Atacand Plus

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose normalement.

Si vous arrêtez de prendre Atacand Plus

Si vous arrêtez de prendre Atacand Plus, votre pression artérielle peut augmenter à nouveau. En conséquence, vous ne devez pas arrêter de prendre Atacand Plus sans en avoir parlé au préalable à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Atacand Plus peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Il est important que vous les connaissiez. Certains effets indésirables d'Atacand Plus sont dus au candésartan cilexetil et certains sont dus à l'hydrochlorothiazide.

Arrêtez de prendre Atacand Plus et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'une des réactions allergiques suivantes :

- difficultés à respirer, avec ou sans gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge ;
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, susceptible de provoquer des difficultés à avaler ;
- démangeaisons cutanées sévères (accompagnées de boutons).

Atacand Plus peut entraîner une diminution du nombre de globules blancs. Votre résistance à l'infection peut être diminuée et vous pouvez remarquer une fatigue, une infection ou une fièvre. Si vous présentez l'une de ces réactions, contactez votre médecin. Votre médecin peut occasionnellement réaliser des examens sanguins destinés à vérifier si Atacand Plus a des effets sur votre sang (agranulocytose).

Autres effets indésirables possibles :

Fréquents (moins d'1 à 10 patients sur 100)

- Modifications des résultats des examens de sang :
 - Quantité réduite de sodium dans votre sang. Si la réduction est très importante, vous pourriez ressentir une faiblesse, un manque d'énergie ou des crampes musculaires.
 - Augmentation ou réduction de la quantité de potassium dans votre sang, notamment si vous avez déjà des problèmes rénaux ou une insuffisance cardiaque. Si elle est importante, vous pourriez ressentir une fatigue, une faiblesse, des battements irréguliers du cœur ou des fourmillements.
 - Augmentation de la quantité de cholestérol, de sucre ou d'acide urique dans votre sang.
- Sucre dans vos urines.
- Etourdissements/sensations vertigineuses ou faiblesse.
- Maux de tête.
- Infection respiratoire.

Peu fréquent (moins de 1 patient sur 100)

- Baisse de la pression artérielle. Vous pourriez ressentir une faiblesse ou des étourdissements.
- Perte d'appétit, diarrhée, constipation, irritation gastrique.
- Eruption cutanée, éruption en plaque (urticair), éruption provoquée par une sensibilité au soleil.

Rare (moins de 1 patient sur 1000)

- Jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux). Si cela se produit, contactez immédiatement votre médecin.
- Effets sur le fonctionnement de vos reins, notamment si vous avez des problèmes aux reins ou une insuffisance cardiaque.
- Difficultés à dormir, dépression, agitation.
- Picotements ou fourmillements dans les bras ou les jambes.
- Vision trouble temporaire.
- Battements anormaux du cœur.
- Difficultés à respirer (y compris inflammation des poumons et liquide dans les poumons).
- Température élevée (fièvre).
- Inflammation du pancréas. Elle provoque des douleurs modérées à sévères dans l'estomac.
- Crampes musculaires.
- Lésions des vaisseaux sanguins entraînant des taches rouges ou violettes sur la peau.
- Réduction des nombres de globules rouges ou blancs et de plaquettes dans le sang. Vous pourriez remarquer une fatigue, une infection, de la fièvre ou une tendance aux ecchymoses.
- Eruption sévère, se développant rapidement, avec des vésicules ou un décollement de la peau et éventuellement des vésicules dans la bouche.
- Aggravation de réactions cutanées de type lupus érythémateux ou apparition de réactions cutanées inhabituelles.

Très rares (moins d'1 patient sur 10 000)

- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge.
- Démangeaisons.
- Douleurs dans le dos, douleurs dans les articulations et dans les muscles.
- Modifications du fonctionnement de votre foie, y compris inflammation du foie (hépatite). Vous pouvez vous sentir fatigué(e), présenter un jaunissement de votre peau et du blanc de vos yeux ainsi que des symptômes pseudo-grippaux.
- Toux
- Nausées.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ATACAND PLUS

[À compléter au niveau national]

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

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

Ne pas utiliser ATACAND PLUS après la date de péremption figurant sur la boîte, la plaquette thermoformée ou le flacon. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES**Que contient ATACAND PLUS ?**

[À compléter au niveau national]

Qu'est ce que ATACAND PLUS et contenu de l'emballage extérieur ?

[À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

Nom et adresse du fabricant

Tel

Fax

e-mail

Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'EEE sous les dénominations suivantes :

Etat Membre	Nom
Atacand Plus	Autriche, Belgique, Chypre, République tchèque, Estonie, Allemagne, Grèce, Finlande, Hongrie, Islande, Irlande, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède,
Hytacand	France, Portugal
Atacand Zid	Danemark
Ratacand Plus	Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.