

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 2 mg - Tabletten	2 mg	comprimé	Voie orale
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 4 mg - Tabletten	4 mg	comprimé	Voie orale
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 8 mg - Tabletten	8 mg	comprimé	Voie orale
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 16 mg - Tabletten	16 mg	comprimé	Voie orale
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH., Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Austria	Atacand 32 mg - Tabletten	32 mg	comprimé	Voie orale
Autriche	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 4 mg – Tabletten	4 mg	comprimé	Voie orale
Autriche	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 8 mg – Tabletten	8 mg	comprimé	Voie orale
Autriche	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 16 mg – Tabletten	16 mg	comprimé	Voie orale
Autriche	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Wien Austria	Blopress 32 mg – Tabletten	32 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	2 mg	comprimé	Voie orale
Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Belgique	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale
Bulgarie	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Bulgarie	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Bulgarie	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale
Chypre	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Chypre	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Chypre	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Cyprus	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale
République tchèque	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	comprimé	Voie orale
République tchèque	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	comprimé	Voie orale
République tchèque	AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	comprimé	Voie orale
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale
Estonie	AstraZeneca AB, Strängnäs väg 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Estonie	AstraZeneca AB, Strängnäs väg 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Estonie	AstraZeneca AB, Strängnäs väg 44, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	2 mg	comprimé	Voie orale
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale
France	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 4 mg, comprimé sécable	4 mg	comprimé	Voie orale
France	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 8 mg, comprimé sécable	8 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 16 mg, comprimé sécable	16 mg	comprimé	Voie orale
France	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 Rueil- Malmaison Cedex France	Atacand 32 mg, comprimé sécable	32 mg	comprimé	Voie orale
France	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 4 mg, comprimé sécable	4 mg	comprimé	Voie orale
France	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 8 mg, comprimé sécable	8 mg	comprimé	Voie orale
France	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 16 mg, comprimé sécable	16 mg	comprimé	Voie orale
France	Laboratoires Takeda 11-15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex France	Kenzen 32 mg, comprimé sécable	32 mg	comprimé	Voie orale
Allemagne	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 4 mg	4 mg	comprimé	Voie orale
Allemagne	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 8 mg	8mg	comprimé	Voie orale
Allemagne	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand 16 mg	16 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel, Germany	Atacand PROTECT 32 mg Tabletten	32mg	comprimé	Voie orale
Allemagne	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 2 mg Tabletten	2 mg	comprimé	Voie orale
Allemagne	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 4 mg Tabletten	4 mg	comprimé	Voie orale
Allemagne	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 8 mg Tabletten	8 mg	comprimé	Voie orale
Allemagne	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 16 mg Tabletten	16 mg	comprimé	Voie orale
Allemagne	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen Germany	Blopress 32 mg Tabletten	32 mg	comprimé	Voie orale
Grèce	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astrnafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	2 mg	comprimé	Voie orale
Grèce	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Grèce	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Grèce	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Grèce	AstraZeneca SA Theotokopoulou 4 & Astronafton 151 25 Maroussi Greece	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale
Hongrie	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Hongrie	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Islande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Islande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Islande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Islande	AstraZeneca A/S Roskildevej 22, DK-2620 Albertslund, Denmark	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale
Irlande	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	comprimé	Voie orale
Irlande	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Irlande	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Irlande	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale
Irlande	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	comprimé	Voie orale
Irlande	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	comprimé	Voie orale
Irlande	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	comprimé	Voie orale
Irlande	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	comprimé	Voie orale
Italie	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	2 mg	comprimé	Voie orale
Italie	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Italie	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	8mg	comprimé	Voie orale
Italie	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Italie	AstraZeneca SpA Palazzo Volta, via F.Sforza – 20080 Basiglio (MI) -Italy	Ratacand	32 mg	comprimé	Voie orale
Italie	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 2 mg	2 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Italie	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 4 mg	4 mg	comprimé	Voie orale
Italie	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 8 mg	8 mg	comprimé	Voie orale
Italie	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 16 mg	16 mg	comprimé	Voie orale
Italie	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini, 129 00144 Roma Italy	Blopress 32 mg	32 mg	comprimé	Voie orale
Lettonie	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Lettonie	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Lituanie	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Lituanie	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Lituanie	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Lituanie	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	2 mg	comprimé	Voie orale
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	8mg	comprimé	Voie orale
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Luxembourg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale
Malte	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Malte	AstraZeneca AB, Gärtunavägen, S-15185, Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 2, tabletten 2 mg	2 mg	comprimé	Voie orale
Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 4, tabletten 4 mg	4 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 8, tabletten 8 mg	8 mg	comprimé	Voie orale
Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 16, tabletten 16 mg	16 mg	comprimé	Voie orale
Pays-Bas	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Atacand 32, tabletten 32 mg	32 mg	comprimé	Voie orale
Norvège	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	4 mg	Comprimé	Voie orale
Norvège	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	8mg	comprimé	Voie orale
Norvège	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo , Norway	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Norvège	AstraZeneca AS Boks 200 Vinderen NO-0319 Oslo, Norway	Atacand	32mg	comprimé	Voie orale
Pologne	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen, Sweden	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Pologne	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen,Sweden	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Pologne	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen,Sweden	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Pologne	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje Gärtunavägen,Sweden	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	2 mg	comprimé	Voie orale
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7, Valejas 2745-663 Barcarena, Portugal	Atacand 32 mg	32 mg	comprimé	Voie orale
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	2 mg	comprimé	Voie orale
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	4 mg	comprimé	Voie orale
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	8 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	16 mg	comprimé	Voie orale
Portugal	Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica, S.A. Estrada Consiglieri Pedroso, 69 B - Queluz de Baixo 2730-055 Barcarena Portugal	Blopress	32 mg	comprimé	Voie orale
Roumanie	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	comprimé	Voie orale
Roumanie	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	comprimé	Voie orale
Roumanie	AstraZeneca AB, S 151 85, Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	comprimé	Voie orale
Slovaquie	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand 8 mg	8 mg	comprimé	Voie orale
Slovaquie	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand 16 mg	16 mg	comprimé	Voie orale
Slovaquie	AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden	Atacand 32 mg	32 mg	comprimé	Voie orale
Slovénie	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 4 mg	4 mg	comprimé	Voie orale
Slovénie	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 8 mg	8 mg	comprimé	Oral use

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Slovénie	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 16 mg	16 mg	comprimé	Oral use
Slovénia	AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom	Atacand 32 mg	32 mg	comprimé	Oral use
Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 4 mg comprimidos	4 mg	comprimé	Oral use
Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 8 mg comprimidos	8mg	comprimé	Oral use
Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 16 mg comprimidos	16 mg	comprimé	Oral use
Espagne	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte.Edificio Roble. C/ Serrano Galvache 56 28033 Madrid, Spain	Atacand 32 mg comprimidos	32 mg	comprimé	Voie orale
Espagne	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg comprimidos	4 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopres 8 mg comprimidos	8 mg	comprimé	Voie orale
Espagne	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopres 16 mg comprimidos	16 mg	comprimé	Voie orale
Espagne	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopres 32 mg comprimidos	32 mg	comprimé	Voie orale
Espagne	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 4 mg comprimidos	4 mg	comprimé	Voie orale
Espagne	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 8 mg comprimidos	8 mg	comprimé	Voie orale
Espagne	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 16 mg comprimidos	16 mg	comprimé	Voie orale
Espagne	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 08022 Barcelona Spain	Parapres 32 mg comprimidos	32 mg	comprimé	Voie orale
Suède	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	2 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Suède	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Suède	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Suède	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale
Suède	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	4 mg	comprimé	Voie orale
Suède	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	8mg	comprimé	Voie orale
Suède	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	16 mg	comprimé	Voie orale
Suède	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje, Sweden	Racanda	32 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	2 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	4 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	8 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	16 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, United Kingdom	Atacand	32 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 2 mg	2 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 4 mg	4 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 8 mg	8 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 16 mg	16 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd 61 Aldwych London WC2B 4AE United Kingdom	Blopress 32 mg	32 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 2 mg	2 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 4 mg	4 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 8 mg	8 mg	comprimé	Voie orale
Royaume-Uni	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 16 mg	16 mg	comprimé	Voie orale

<u>Etat Membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Takeda UK Limited Takeda House, Mercury Park, Wycombe Lane, Wooburn Green, High Wycombe, Buckinghamshire HP10 OHH United Kingdom	Amias 32 mg	32 mg	comprimé	Voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE,
PRÉSENTÉS PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE D'ATACAND ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Atacand contient du candésartan cilexétil, un agent bloquant des récepteurs de l'angiotensine (BRA), indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes et les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque et un trouble de la fonction systolique du ventricule gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$), comme traitement adjuvant aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'ECA. Ce médicament a été examiné en vue d'une harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et une saisine a été formée afin de résoudre les divergences et d'harmoniser les informations sur le produit (IP) autorisées au niveau national dans l'ensemble de l'Europe.

À des fins d'harmonisation, le CHMP a pris en compte les IP nationales, les réponses données par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM) et les connaissances scientifiques disponibles.

Plusieurs points de désaccord ont été examinés, notamment les rubriques 4.1, 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP. D'autres rubriques ont également été harmonisées.

Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques

Indication d'hypertension

L'indication d'hypertension était approuvée dans tous les États membres (EM). Le CHMP a donc accepté la formulation «*Hypertension essentielle*».

Indication d'insuffisance cardiaque

L'indication d'insuffisance cardiaque était approuvée dans tous les EM. Cependant, l'indication approuvée dans un EM excluait les patients relevant de la classe fonctionnelle IV de la NYHA (*New York Heart Association*).

Le CHMP a examiné les motifs de cette exclusion. Sur la base des données disponibles, notamment de résultats du programme d'étude CHARM (Le candésartan dans l'insuffisance cardiaque: évaluation de la réduction de la mortalité et de la morbidité), qui incluait des patients des classes fonctionnelles II à IV de la NYHA, le comité a noté qu'aucune raison ne justifiait l'exclusion des patients de la classe IV de la NYHA. Il est reconnu que les données sont limitées pour cette population; cependant, l'analyse du critère principal composite, à savoir le décès cardiovasculaire ou l'hospitalisation due à une insuffisance cardiaque par sous-groupes constitués des classes de la NYHA dans les études portant sur la fraction d'éjection faible (CHARM-Alternative et CHARM-Added regroupées, faisant partie du programme CHARM), a révélé des rapports de risque inférieurs à 1,0 en faveur du candésartan, par comparaison avec le placebo dans chaque sous-groupe de classe NYHA.

De plus, il n'y avait pas d'indication formelle que les résultats de l'un quelconque des sous-groupes de classe NYHA différaient sensiblement de ceux décrits pour la population générale. En outre, il n'existe pas de raison biologique évidente pour que les patients de la classe IV de la NYHA développent une réponse au candésartan différente de celle d'autres patients, comme ceux de la classe III de la NYHA.

Le CHMP a estimé que le rapport bénéfice-risque est positif également pour les patients de la classe IV de la NYHA; il a dès lors décidé de ne pas exclure ces patients, comme recommandé par la société européenne de cardiologie (ESC).

Les indications approuvées étaient les suivantes:

Atacand est indiqué pour:

- *le traitement de l'hypertension essentielle chez les adultes.*
- *Le traitement des patients adultes présentant une insuffisance cardiaque et un trouble de la fonction systolique du ventricule gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$), comme traitement adjuvant aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'ECA.*

Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie pour l'hypertension

La dose de départ recommandée et la dose de maintien habituelle de candésartan est de 8 mg. Dans la majorité des EM, une posologie allant jusqu'à une dose maximale de 32 mg a été approuvée. Le RCP d'un EM mentionnait l'addition d'un agent bloquant les canaux calciques (BCC) comme stratégie alternative supplémentaire.

La dose de 32 mg est étayée par les résultats d'une étude menée chez des patients hypertendus et par une analyse récemment publiée de la réponse en fonction de la dose réalisée par *Karlson et al. 2009*. Les patients qui répondent par une certaine baisse de la pression sanguine à la monothérapie par le candésartan à des doses plus faibles peuvent tirer un avantage plus grand de la totalité de la dose de 32 mg. Les récentes recommandations de la société européenne d'hypertension (ESH) (*Mancia et al. 2007*) et les orientations du JNC (*Joint National Committee*) VII (*Chobanian et al. 2003*) pour le traitement de l'hypertension précisent que le bénéfice peut être substantiel même lorsque les baisses de la pression sanguine sont faibles et que la pression sanguine initiale est inférieure à la valeur limite traditionnelle définissant l'hypertension. Cela est également confirmé dans la récente méta-analyse de *Law et al. 2009*, fondée sur des études randomisées.

Certaines études étayent l'addition d'un BCC, comme stratégie supplémentaire (*Farsang et al. 2001*, *Morgan et Anderson 2002* et *Lindholm et al. 2003*). Cependant, la mention d'une augmentation de l'effet antihypertenseur quand le candésartan cilexétel est associé à un BCC, l'amlodipine ou la fêlodipine, n'a pas été incluse dans la rubrique 4.2, mais dans la rubrique 5.1.

Le CHMP a considéré que les données cliniques disponibles justifient une dose de candésartan allant jusqu'à 32 mg pour le traitement de l'hypertension. Une mention indiquant que le candésartan peut aussi être administré avec d'autres agents antihypertenseurs a également été ajoutée.

Les rubriques relatives à l'utilisation dans des populations spéciales, comme les personnes âgées, les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire ou une insuffisance de la fonction rénale et hépatique, ainsi que les patients d'ethnicité noire, ont également été harmonisées.

Pour les personnes âgées, le CHMP a estimé qu'aucun ajustement de la dose initiale n'était nécessaire chez les patients de plus de 75 ans.

Chez les patients insuffisants hépatiques, la dose de départ a été changée de 2 mg à 4 mg. Les résultats de deux études cliniques examinant le profil pharmacocinétique du candésartan chez les patients présentant une insuffisance de la fonction hépatique et la publication de *Hoogkamer et al. 1998*, dans laquelle une dose de départ de 12 mg a été utilisée, indiquent qu'une insuffisance hépatique légère à modérée n'a pas d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques du candésartan et qu'un ajustement de la dose n'est donc pas nécessaire. Cette conclusion a également été confirmée dans une autre étude, qui portait sur une dose départ encore plus élevée.

Posologie pour l'insuffisance cardiaque

La posologie pour les patients présentant une insuffisance cardiaque était la même dans tous les EM. La dose initiale d'Atacand habituellement recommandée est de 4 mg une fois par jour. Une augmentation de la dose jusqu'à 32 mg une fois par jour (dose maximale) ou la dose la plus élevée tolérée est obtenue en doublant la dose à des intervalles d'au moins 2 semaines.

En ce qui concerne la thérapie concomitante, conformément aux orientations de l'ESC relatives à l'insuffisance cardiaque (ESC HF, 2008), la norme actuelle de soins chez les patients est une dose appropriée de bêta-bloquant et un inhibiteur de l'ECA. Au cas où ces agents seraient inefficaces, il convient d'envisager l'adjonction d'un BRA ou d'un diurétique épargnant le potassium. Les résultats du programme CHARM ont montré des bénéfices manifestes quant à la mortalité et la morbidité cardiovasculaires chez les patients insuffisants cardiaques sous candésartan et une

médication concomitante. Toutefois, les patients traités par le candésartan, un inhibiteur de l'ECA et un diurétique épargnant le potassium présentaient un risque plus élevé d'hyperkaliémie. Les patients recevant un tel traitement associé nécessitent une surveillance minutieuse et régulière. Le CHMP estime donc que bien que le candésartan puisse être administré avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque (notamment des inhibiteurs de l'ECA, des bêta-bloquants, des diurétiques et de la digitaline ou une association de plusieurs d'entre eux), l'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un diurétique épargnant le potassium et de candésartan n'est pas recommandée.

Rubrique 4.3 Contre-indications

Grossesse et allaitement

Une contre-indication totale à tous les trimestres de la grossesse et pendant l'allaitement figurait auparavant dans le RCP.

Toutefois, le rapport du CHMP/PhVWP sur l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse (EMEA/CHMP/PhVWP/474692/2007) indique qu'une contre-indication pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse n'est pas justifiée; l'utilisation d'ARAI pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse n'est pas recommandée.

L'utilisation d'ARAI pendant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est contre-indiquée.

Le CHMP était également d'accord avec l'inclusion d'une contre-indication chez les patients présentant une hypersensibilité au candésartan ou à l'un des autres composants et chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase.

Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde concernant l'insuffisance rénale, un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA dans l'insuffisance cardiaque, l'hémodialyse, la sténose de l'artère rénale, la greffe de rein, l'hypotension, l'anesthésie et la chirurgie, la sténose de la valve aortique et mitrale, l'hyperaldostéronisme primaire et l'hyperkaliémie ont été harmonisées. Comme mentionné ci-dessus, une hyperkaliémie peut survenir chez les patients insuffisants cardiaques traités par le candésartan. Dès lors, une surveillance périodique du potassium sérique est recommandée et l'association d'un inhibiteur de l'ECA, d'un diurétique épargnant le potassium et de candésartan n'est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques potentiels.

Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement

Sur la base des informations fournies, le CHMP a approuvé le texte harmonisé pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en tant que mise en garde standard formulée par le groupe de travail Pharmacovigilance du CHMP pour tous les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI): l'utilisation d'ARAI pendant le premier trimestre de la grossesse n'est pas recommandée; l'utilisation d'ARAI pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse est contre-indiquée.

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

Le CHMP a constaté qu'il y a un effet plausible fondé sur l'action pharmacologique du médicament, susceptible de modifier l'aptitude à conduire des véhicules; cette rubrique a donc été harmonisée pour mentionner que les patients peuvent ressentir une «sensation de vertige» et de la «fatigue».

Rubrique 4.8 Effets indésirables

Le CHMP a estimé que les informations de sécurité dans l'indication d'hypertension et d'insuffisance cardiaque chronique doivent être présentées séparément. Une formulation additionnelle séparant les résultats concernant les événements indésirables (EI) issus du programme CHARM a été incluse, car elle illustre le fait que les EI sont plus fréquents chez les sujets prenant d'autres médicaments

modifiant le système rénine-angiotensine. Dans la sous-rubrique post-commercialisation, la fréquence «*Très rare*» a été remplacée par «*Non connue*», étant donné que pour l'expérience post-commercialisation, la fréquence n'a pas pu être estimée et que cela est préconisé dans la ligne directrice sur le RCP de (septembre 2009).

Rubrique 4.9 Surdosage

Les manifestations symptomatiques du surdosage et des recommandations pour les gérer au cas où elles surviennent ont été incluses dans cette rubrique.

Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Cette rubrique a été raccourcie et harmonisée en tenant compte des connaissances scientifiques actuelles et conformément aux discussions relatives à d'autres sections du RCP. En particulier, des mises à jour concernant l'augmentation potentielle de la dose jusqu'à 32 mg, l'augmentation de l'effet antihypertenseur lorsque le candésartan est associé à d'autres médicaments, notamment l'hydrochlorothiazide et des BCC comme l'amlodipine ou la félodipine, ont été prises en considération. La présentation des résultats d'une étude sur l'hypertension chez les personnes âgées a également été harmonisée.

Concernant l'insuffisance cardiaque, la présentation des résultats du programme CHARM a été harmonisée.

D'autres rubriques du RCP ont été harmonisées en conséquence.

Notice et étiquetage

Les modifications apportées au RCP ont donné lieu à des modifications correspondantes de la notice et de l'étiquetage.

En conclusion, sur la base de l'évaluation de la proposition et des réponses des TMM et à la suite des discussions menées en son sein, le CHMP a adopté des ensembles harmonisés de documents d'informations sur le produit pour Atacand et dénominations associées. En particulier, les indications et les recommandations de posologie qui s'y rapportent, les contre-indications, ainsi que les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi ont été harmonisées.

Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque pour Atacand est favorable et que les IP harmonisées peuvent être approuvées.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;

- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique tenue en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Atacand et dénominations associées (voir Annexe I).

ANNEXE III

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA
NOTICE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atacand et nom associés (voir annexe I) 2 mg, comprimés
Atacand et nom associés (voir annexe I) 4 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 8 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 16 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 32 mg, comprimés sécables

[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 est indiqué dans:

- Le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.
- Le traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$) en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie dans l'hypertension artérielle

La dose initiale et d'entretien habituelle recommandée d'Atacand est de 8 mg par jour en une prise. L'effet antihypertenseur est en grande partie atteint dans les 4 semaines. Chez certains patients pour lesquels la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée, la dose peut être augmentée jusqu'à 16 mg une fois par jour et jusqu'à un maximum de 32 mg une fois par jour. Le traitement doit être ajusté en fonction de la réponse tensionnelle.

Atacand peut également être administré en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs. L'ajout d'hydrochlorothiazide a montré un effet antihypertenseur additif avec différentes doses d'Atacand.

Patient âgé

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

Patient présentant une déplétion du volume intravasculaire

Une dose initiale de 4 mg peut être envisagée chez les patients à risque d'hypotension, tels que les patients susceptibles de présenter une déplétion volémique (voir rubrique 4.4).

Patient insuffisant rénal

La dose initiale est de 4 mg chez les insuffisants rénaux, y compris chez les patients hémodialysés. La dose doit être ajustée en fonction de la réponse. L'expérience est limitée chez les patients présentant

une insuffisance rénale très sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) (voir rubrique 4.4).

Patient insuffisant hépatique

Une dose initiale de 4 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. La dose peut être ajustée en fonction de la réponse. Atacand est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et/ou une cholestase (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Patient noir

L'effet antihypertenseur du candésartan est moins important chez les patients noirs que chez les patients non noirs. En conséquence, l'augmentation des doses d'Atacand et le recours à un traitement associé peuvent être plus fréquemment nécessaires pour contrôler la pression artérielle des patients noirs par rapport aux patients non noirs (voir rubrique 5.1).

Posologie dans l'insuffisance cardiaque

La dose initiale habituellement recommandée est de 4 mg par jour en une prise. La posologie sera augmentée jusqu'à la dose cible de 32 mg une fois par jour (posologie maximale) ou jusqu'à la plus forte dose tolérée en doublant la dose à intervalles d'au moins 2 semaines (voir rubrique 4.4). L'évaluation des patients insuffisants cardiaques doit toujours inclure des évaluations de la fonction rénale dont le suivi des taux sériques de créatinine et de potassium. Atacand peut être administré en association à d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les bêta-bloquants, les diurétiques, les digitaliques, ou avec une association de ces médicaments. L'association d'un IEC, d'un diurétique hyperkaliémiant (par exemple la spironolactone) et d'Atacand n'est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et risques éventuels (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Populations particulières

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés ou les patients présentant une déplétion du volume intravasculaire, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Atacand chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration orale.

Atacand doit être administré en une seule prise par jour pendant ou en dehors des repas.

La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au candésartan cilexetil ou à l'un des excipients.

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

Insuffisance hépatique sévère et/ou cholestase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Insuffisance rénale

Chez les patients traités par Atacand, comme avec les autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone, une altération de la fonction rénale peut survenir chez les patients présentant des facteurs de risque.

Quand Atacand est utilisé chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale très sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min). Chez ces patients, la dose d'Atacand doit être ajustée en procédant à une surveillance étroite de la pression artérielle.

L'évaluation des patients insuffisants cardiaques doit inclure des évaluations périodiques de la fonction rénale, en particulier chez les patients âgés de 75 ans et plus, ainsi que chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Lors de l'augmentation de la dose d'Atacand, il est recommandé de surveiller les taux sériques de potassium et de créatinine. Les essais cliniques réalisés dans l'insuffisance cardiaque n'incluaient aucun patient avec une créatinine sérique > 265 µmol/l (> 3 mg/dl).

Traitement associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans l'insuffisance cardiaque

Le risque d'effets indésirables, en particulier d'altération de la fonction rénale et d'hyperkaliémie, peut augmenter quand Atacand est utilisé en association avec un IEC (voir rubrique 4.8). Les patients qui prennent ce traitement doivent faire l'objet d'une surveillance régulière et attentive.

Hémodialyse

Durant la dialyse, la pression artérielle peut être particulièrement sensible au blocage des récepteurs AT₁, en raison de l'hypovolémie et de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, les doses d'Atacand doivent être ajustées progressivement avec une surveillance étroite de la pression artérielle des patients hémodialysés.

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.

Transplantation rénale

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

Hypotension artérielle

Pendant un traitement par Atacand, une hypotension peut survenir chez les patients insuffisants cardiaques. Une hypotension peut également survenir chez les patients hypertendus présentant une déplétion du volume intravasculaire, par exemple ceux recevant des diurétiques à fortes doses. L'initiation du traitement doit se faire avec prudence et en s'efforçant de corriger l'hypovolémie.

Anesthésie et intervention chirurgicale

Chez des patients traités par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, 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.

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 n'est pas recommandée pour cette population.

Hyperkaliémie

L'utilisation concomitante d'Atacand et de diurétiques hyperkaliémiant, de suppléments de potassium et de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple l'héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie chez les patients hypertendus. La surveillance de la kaliémie devra être réalisée si nécessaire.

Une hyperkaliémie peut survenir chez les patients insuffisants cardiaques traités par Atacand. Une surveillance périodique de la kaliémie est recommandée. L'association d'un IEC, d'un diurétique hyperkaliémiant (par exemple la spironolactone) et d'Atacand n'est pas recommandée et ne doit être envisagée qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques éventuels.

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 d'autres médicaments agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou rarement à une insuffisance rénale aiguë. Des effets similaires ne peuvent être exclus avec les ARAII. 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 ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

L'effet antihypertenseur du candésartan peut être renforcé par d'autres médicaments ayant des propriétés antihypertensives, qu'ils soient prescrits comme antihypertenseurs ou pour d'autres indications.

Atacand contient du lactose. 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 composants ayant été évalués dans les études de pharmacocinétique clinique incluent l'hydrochlorothiazide, la warfarine, la digoxine, des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide, la nifédipine et l'énalapril. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec ces médicaments n'a été identifiée.

L'utilisation concomitante de diurétiques hyperkaliémiants, de suppléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments (par exemple l'héparine) peuvent augmenter les taux de potassium. Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée le cas échéant (voir rubrique 4.4).

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). Un effet similaire peut survenir avec les ARAII. L'utilisation du candésartan et 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) (c'est-à-dire 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'ARAII 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.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

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).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation d'Atacand au cours de l'allaitement, Atacand 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.

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, la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue au cours du traitement avec Atacand doit être prise en compte.

4.8 Effets indésirables

Traitement de l'hypertension artérielle

Dans les essais cliniques contrôlés, 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 (3,1%) ou placebo (3,2%)

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. Selon cette définition, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les étourdissements/vertiges, les céphalées et les infections respiratoires.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation.

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
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Hyperkaliémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Étourdissement/vertiges, céphalées
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées
Affections hépato-biliaires	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau 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 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)

Biologie

En général, l'administration d'Atacand n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des données biologiques usuelles. Comme pour d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, de légères baisses de l'hémoglobine ont été observées lors d'une utilisation prolongée. Aucune surveillance régulière des paramètres biologiques n'est généralement nécessaire pour les patients recevant Atacand. Toutefois, chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance périodique des taux sériques de potassium et de créatinine est recommandée.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Le profil des événements indésirables d'Atacand chez les patients insuffisants cardiaques était cohérent avec la pharmacologie du médicament et l'état de santé des patients. Dans le programme clinique CHARM, comparant Atacand à des doses allant jusqu'à 32 mg (n=3 803) à un placebo (n=3 796), 21,0% des patients du groupe candésartan cilexetil et 16,1% des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale.

Ces événements sont plus fréquents chez les patients de plus de 70 ans, les diabétiques, ou les sujets ayant reçu d'autres traitements qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, en particulier les IEC et/ou la spironolactone.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Leucopénie, neutropénie et agranulocytose
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperkaliémie
	Très rare	Hyponatrémie
Affections du système nerveux	Très rare	Étourdissement, céphalées
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées
Affections hépato-biliaires	Très rare	Élévation des enzymes hépatiques, anomalies de la fonction hépatique ou hépatite
Affections de la peau 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 du rein et des voies urinaires	Fréquent	Altération de la fonction rénale, incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)

Biologie

L'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale sont fréquentes chez les patients traités par Atacand pour une insuffisance cardiaque. Une surveillance périodique des taux sériques de créatinine et de potassium est recommandée (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les manifestations attendues d'un surdosage sont une hypotension symptomatique et des vertiges, en rapport avec l'activité pharmacologique. Les rapports de cas individuels de surdosage (jusqu'à 672 mg de candésartan cilexetil) indiquent que les patients se sont rétablis sans incident particulier.

Conduite à tenir

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 par exemple une solution saline isotonique. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.

Le candésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, code ATC C09CA06.

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle dans la physiopathologie de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque 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).

Le candésartan cilexetil est une prodrogue adaptée à la prise orale. Il est 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'inhibe pas l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et dégrade la bradykinine. Il n'y a aucun effet sur l'enzyme de conversion, et n'entraîne aucune potentialisation de la bradykinine ou de la substance P. Dans des essais cliniques contrôlés comparant le candésartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients traités par candésartan cilexetil. Le candésartan 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.

Hypertension artérielle

Dans l'hypertension artérielle, le candésartan entraîne une réduction dose-dépendante prolongée de la pression artérielle. L'activité antihypertensive est due à la diminution des résistances périphériques systémiques, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas d'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 de candésartan cilexetil, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle, quelle que soit la dose, est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé. Selon une méta-analyse, l'effet additif moyen d'une augmentation de la dose de 16 mg à 32 mg une fois par jour est faible. En tenant compte de la variabilité interindividuelle, un effet supérieur à la moyenne est à prévoir chez certains patients. Administré une fois par jour, le candésartan cilexetil entraîne une réduction efficace et régulière de la pression artérielle sur 24 heures avec peu d'écart entre les effets maximum et minimum dans l'intervalle de doses. L'effet antihypertenseur et la tolérance du candésartan et du losartan ont été comparés dans deux études randomisées en double aveugle, incluant un total de 1 268 patients présentant une hypertension légère à modérée. La réduction de la pression artérielle au nadir (systolique/diastolique) a été de 13,1/10,5 mmHg avec le candésartan cilexetil 32 mg une fois par jour et de 10,0/8,7 mmHg avec le losartan potassique 100 mg une fois par jour (différence de réduction de la pression artérielle de 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Lorsque le candésartan cilexetil est associé à l'hydrochlorothiazide, les effets hypotenseurs sont additifs. Une augmentation de l'effet antihypertenseur est également observée lorsque le candésartan cilexetil est associé à l'amlodipine ou à la fêlodipine.

Les médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone ont un effet antihypertenseur moins prononcé chez les patients noirs (généralement une population à rénine basse) que chez les patients non noirs. C'est également le cas pour le candésartan. Dans un essai clinique en ouvert de 5 156 patients souffrant d'hypertension diastolique, la réduction de la pression artérielle pendant un traitement par candésartan a été significativement plus faible chez les patients noirs que chez les patients non noirs (14,4/10,3 mmHg contre 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001$ / $p < 0,0001$).

Le candésartan augmente le flux sanguin rénal et maintient ou augmente le taux de filtration glomérulaire tandis que la résistance vasculaire rénale et la fraction de filtration sont diminuées. Dans un essai clinique de 3 mois chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2 et de microalbuminurie, le traitement antihypertenseur par candésartan cilexetil a réduit la sécrétion urinaire d'albumine (rapport albumine/créatinine, moyenne de 30%, intervalle de confiance (IC) à 95% de 15 à 42%). Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'effet du candésartan sur l'évolution de la néphropathie diabétique.

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 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 addition à un autre traitement antihypertenseur si nécessaire. La pression artérielle a été 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 (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, $p = 0,19$).

Insuffisance cardiaque

Le traitement par candésartan cilexetil réduit la mortalité cardio-vasculaire et les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque et améliore les symptômes des patients présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche, comme démontré dans le programme d'études CHARM (Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity).

Ce programme d'essais en double aveugle, contrôlés versus placebo conduit chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) de classe fonctionnelle II à IV de la NYHA était constitué de trois études distinctes : CHARM-Alternative (n=2 028) chez des patients ayant une FEVG $\leq 40\%$ non traités par IEC en raison d'une intolérance (essentiellement en raison de la toux, 72%), CHARM-Added (n=2 548) chez des patients ayant une FEVG $\leq 40\%$ traités par IEC et CHARM-Preserved (n=3 023) chez des patients ayant une FEVG $> 40\%$. Les patients bénéficiant d'un traitement optimal de leur ICC au début de l'étude ont été randomisés pour recevoir un placebo ou du candésartan cilexetil (dose allant de 4 mg ou 8 mg une fois par jour jusqu'à 32 mg une fois par jour ou jusqu'à la plus forte dose tolérée, dose moyenne de 24 mg) et ont été suivis pendant une durée médiane de 37,7 mois. Après 6 mois de traitement, 63% des patients qui prenaient toujours du candésartan cilexetil (89%) recevaient la dose cible de 32 mg.

Dans l'étude CHARM-Alternative, le critère principal composite de mortalité cardio-vasculaire ou première hospitalisation pour ICC a été significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, risque relatif RR 0,77 (IC 95% de 0,67 à 0,89, $p < 0,001$). Ceci correspond à une diminution du risque relatif de 23%. Le critère principal est survenu chez 33% des patients sous candésartan (IC à 95% de 30,1 à 36,0) et 40% des patients sous placebo (IC à 95% de 37,0 à 43,1), la différence absolue était de 7,0% (IC à 95% de 11,2 à 2,8). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire

ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 14 patients ont du être traités pendant la durée de l'étude. Le critère composite de mortalité toutes causes ou première hospitalisation pour ICC était significativement réduit avec le candésartan, RR 0,80 (IC 95% de 0,70 à 0,92, p=0,001). Le critère principal est survenu chez 36,6% des patients sous candésartan (IC à 95% de 33,7 à 39,7) et 42,7% des patients sous placebo (IC à 95% de 39,6 à 45,8), la différence absolue était de 6,0% (IC à 95% de 1,3 à 1,8). Les deux composantes de ces critères d'évaluation composite, mortalité et morbidité (hospitalisation pour ICC) ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexetil a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (p=0,008).

Dans l'étude CHARM-Added, le critère principal composite de mortalité cardio-vasculaire ou première hospitalisation pour ICC était significativement réduit avec le candésartan par rapport au placebo, RR 0,85 (IC à 95% de 0,75 à 0,96, p=0,011). Ceci correspond à une diminution du risque relatif de 15%. Le critère principal est survenu chez 37,9% des patients sous candésartan (IC à 95% de 35,2 à 40,6) et 42,3% des patients sous placebo (IC à 95% de 39,6 à 45,1), la différence absolue était de 4,4% (IC à 95% de 0,6 à 8,2). Pour éviter la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire ou une hospitalisation pour insuffisance cardiaque, 23 patients devaient être traités pendant la durée de l'étude. Le critère composite de mortalité toutes causes ou première hospitalisation pour ICC était également significativement réduit avec le candésartan, RR 0,87 (IC à 95% 0,78 à 0,98, p=0,021). Le critère principal est survenu chez 42,2% des patients sous candésartan (IC à 95% de 39,5 à 45,0) et 46,1% des patients sous placebo (IC à 95% de 43,4 à 48,9), la différence absolue était de 3,9% (IC à 95% de 0,1 à 7,8). Les deux composantes de ces critères d'évaluation composite, mortalité et morbidité, ont contribué aux effets favorables du candésartan. Le traitement par candésartan cilexetil a entraîné une amélioration de la classe fonctionnelle NYHA (p=0,020).

Dans l'étude CHARM-Preserved, aucune réduction statistiquement significative n'a été obtenue pour le critère principal composite de mortalité cardio-vasculaire ou première hospitalisation pour ICC, RR 0,89 (IC95% 0,77-1,03, p=0,118).

La mortalité toutes causes n'était pas statistiquement significative lorsqu'elle a été analysée séparément dans chacune des trois études CHARM. Toutefois, la mortalité toutes causes a également été évaluée en regroupant les populations : CHARM-Alternative et CHARM-Added, RR 0,88 (IC95% 0,79-0,98, p=0,018) ainsi que dans les trois études, RR 0,91 (IC95% 0,83-1,00, p=0,055).

Les effets bénéfiques du candésartan ont été observés quels que soient l'âge, le sexe et la nature des traitements associés. Le candésartan a par ailleurs été efficace chez les patients prenant à la fois des bêta-bloquants et des IEC, et le bénéfice a été obtenu que les IEC aient été pris à la dose cible recommandée ou non.

Chez les patients présentant une ICC et une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche, FEVG \leq 40%), le candésartan diminue les résistances vasculaires systémiques et la pression capillaire pulmonaire, augmente l'activité rénine plasmatique et la concentration de l'angiotensine II et diminue le taux d'aldostérone.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

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 biodisponibilité absolue estimée du comprimé est donc de 14%. 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.

La biodisponibilité du candésartan n'est pas modifiée par l'alimentation.

Biotransformation et élimination

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 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 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.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

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 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. L'AUC 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune preuve de toxicité systémique ou des organes cibles anormale n'a été observée à des doses cliniquement pertinentes. 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 réduction des paramètres de la lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). Les effets sur les reins (notamment néphrite interstitielle, distension tubulaire, tubules basophiles ; hausse des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) provoqués par le candésartan pourraient être secondaires à l'effet hypotenseur conduisant à des altérations de la perfusion rénale. De plus, le candésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. Ces modifications ont été considérées comme étant induites par l'action pharmacologique du candésartan. Pour les doses thérapeutiques de candésartan chez l'homme, l'hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas pertinente.

Une fœtotoxicité a été observée en fin de grossesse (voir rubrique 4.6).

Les données issues de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent que le candésartan n'exerce aucune activité mutagène ou clastogène dans des conditions d'utilisation clinique.

Il n'y a eu aucune preuve de carcinogénicité.

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

[À compléter au niveau national]

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 RENOUVELLEMENT 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}

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 et nom associés (voir annexe I) 2 mg, comprimés
Atacand et nom associés (voir annexe I) 4 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 8 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 16 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 32 mg, comprimés sécables

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

candésartan cilexetil

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'information.

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 NECESSAIRE

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 OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée non prédécoupée, Plaquette thermoformée prédécoupée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atacand et nom associés (voir annexe I) 2 mg, comprimés
Atacand et nom associés (voir annexe I) 4 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 8 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 16 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 32 mg, comprimés sécables

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

candésartan cilexetil

**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 OU LES FILMS THERMOSOUDES**

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atacand et nom associés (voir annexe I) 2 mg, comprimés
Atacand et nom associés (voir annexe I) 4 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 8 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 16 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 32 mg, comprimés sécables

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

candésartan cilexetil

**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 et nom associés (voir annexe I) 2 mg, comprimés
Atacand et nom associés (voir annexe I) 4 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 8 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 16 mg, comprimés sécables
Atacand et nom associés (voir annexe I) 32 mg, comprimés sécables

[Voir Annexe I - À compléter au niveau national]

candésartan cilexetil

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, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- 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.

Dans cette notice :

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

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

Votre médicament s'appelle Atacand. Le principe actif est le candésartan cilexetil. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Il agit en relâchant et en dilatant vos vaisseaux sanguins, ce qui aide à abaisser votre pression artérielle. Il aide également votre cœur à pomper plus facilement le sang vers toutes les parties de votre corps.

Ce médicament est utilisé pour :

- traiter la pression artérielle élevée (hypertension) chez les adultes
- traiter l'adulte insuffisant cardiaque avec une fonction musculaire du cœur diminuée, en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou lorsque les IEC ne peuvent pas être utilisés (les IEC sont un groupe de médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque).

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

Ne prenez jamais Atacand

- si vous êtes allergique (hypersensible) au candésartan cilexetil ou à l'un des autres composants contenus dans Atacand (voir rubrique 6).
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (il est également préférable d'éviter de prendre Atacand en début de grossesse) (voir rubrique « Grossesse »).
- si 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 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.

Faites attention avec Atacand

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

- si vous avez des problèmes cardiaques, hépatiques ou rénaux ou si vous êtes sous dialyse.
- si vous avez récemment subi une transplantation rénale.
- si vous avez des vomissements, que vous avez récemment eu des vomissements importants ou si vous avez de la diarrhée.
- si vous souffrez d'une maladie de la glande surrénale appelée syndrome de Conn (ou hyperaldostéronisme primaire).
- si votre pression artérielle est basse.
- si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral.
- Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Atacand 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. En effet, associé à certains médicaments anesthésiques, Atacand peut provoquer une baisse de votre pression artérielle.

Utilisation chez les enfants

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

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Atacand peut modifier l'action d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur l'action d'Atacand. 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 3 g par jour) (médicament contre la douleur et l'inflammation).
- Suppléments de potassium ou substituts du sel contenant du potassium (médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sang).
- Héparine (un médicament destiné à fluidifier le sang).
- Comprimés favorisant l'élimination de l'eau (diurétiques).
- Lithium (un médicament utilisé en cas de problèmes de santé mentale).

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

- Vous pouvez prendre Atacand avec ou sans aliments.

- Lorsque vous prenez Atacand, 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 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. Atacand 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 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. Si c'est votre cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

Informations importantes sur certains composants d'Atacand

Atacand 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

Prenez Atacand en respectant strictement la prescription de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Il est important de continuer à prendre Atacand chaque jour. Vous pouvez prendre Atacand avec ou sans aliments.

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.

Pression artérielle élevée :

- La dose habituelle d'Atacand est de 8 mg une fois par jour. Votre médecin peut augmenter cette dose à 16 mg une fois par jour puis jusqu'à 32 mg une fois par jour en fonction de l'évolution de votre pression artérielle.
- Chez certains patients, notamment ceux souffrant de problèmes hépatiques, de problèmes rénaux ou ceux ayant récemment perdu des liquides corporels, par exemple à la suite de vomissements ou de diarrhées ou de l'utilisation de comprimés diurétiques, le médecin peut prescrire une dose initiale plus faible.
- Certains patients noirs peuvent présenter une réponse réduite à ce type de médicament, lorsqu'il est pris comme traitement unique, et peuvent donc nécessiter une dose plus élevée.

Insuffisance cardiaque :

- La dose initiale habituelle d'Atacand est de 4 mg une fois par jour. Votre médecin peut augmenter votre dose en doublant la dose à intervalle d'au moins 2 semaines jusqu'à 32 mg une fois par jour. Atacand peut être pris avec d'autres médicaments pour l'insuffisance cardiaque, et votre médecin décidera du traitement le plus adapté pour vous.

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

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

Si vous oubliez de prendre Atacand

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

Si vous arrêtez de prendre Atacand, votre pression artérielle peut augmenter à nouveau. En conséquence, vous ne devez pas arrêter de prendre Atacand 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 peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Il est important que vous les connaissiez.

Arrêtez de prendre Atacand 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 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 a des effets sur votre sang (agranulocytose).

Autres effets indésirables possibles :

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

- Vertiges/étourdissements.
- Maux de tête.
- Infection respiratoire.
- Chute de la pression artérielle. Vous pouvez alors avoir des étourdissements ou des vertiges.
- Modification des résultats des examens sanguins :
 - Augmentation de la quantité de potassium dans votre sang, en particulier si vous souffrez déjà de problèmes rénaux ou d'insuffisance cardiaque. Si cette augmentation est sévère, vous pouvez vous sentir fatigué(e), faible, avoir des battements de cœur irréguliers ou ressentir des fourmillements ou des picotements.
- Modification du fonctionnement de vos reins, en particulier si vous souffrez déjà de problèmes rénaux ou d'insuffisance cardiaque. Dans de très rares cas, une insuffisance rénale peut survenir.

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

- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge.
- Réduction du nombre de vos globules rouges ou de vos globules blancs. Vous pouvez ressentir une fatigue, contracter une infection ou avoir de la fièvre.
- Éruption cutanée, urticaire.
- 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.

- Nausées.
- Modification des résultats des examens sanguins :
 - Réduction de la quantité de sodium dans votre sang. Si cette baisse est sévère, vous pouvez vous sentir faible, manquer d'énergie ou avoir des crampes musculaires.

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

[À compléter au niveau national]

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Atacand après la date de péremption figurant sur la boîte ou sur le blister. La date d'expiration correspond au dernier jour du mois.
- Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

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 ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est ce que Atacand 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]

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Etat Membre	Nom
Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, République tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Royaume-Uni.	Atacand
Italie	Ratacand
Suède	Racanda

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