

## Mentions Légales COKENZEN

**COKENZEN® 8 mg/12,5 mg, comprimé, COKENZEN 16 mg/12,5 mg, comprimé.**

### COMPOSITION :

**COKENZEN 8 mg/12,5 mg** : candesartan cilexétel : 8mg, hydrochlorothiazide :12,5 mg ;

**COKENZEN 16 mg/12,5 mg** : candesartan cilexétel : 16mg, hydrochlorothiazide :12,5 mg.

Excipients : Communs : carmellose calcique, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, macrogol 8000.

Pour COKENZEN 16 mg/12,5 mg : oxyde de fer rouge.

### INDICATION THERAPEUTIQUE :

**COKENZEN 8 mg/12,5 mg** : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Cette association à dose fixe est indiquée lorsqu'une monothérapie avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou l'hydrochlorothiazide est insuffisante.

**COKENZEN 16 mg/12,5 mg** : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. COKENZEN 16 mg/12,5 mg est indiqué chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'association candesartan 8 mg/hydrochlorothiazide ou par 16 mg de candesartan administré en monothérapie.

### POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

**Posologie:** la posologie est de 1 comprimé par jour en une seule prise.

COKENZEN 8 mg/12,5 mg est réservé aux patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II en monothérapie ou par l'hydrochlorothiazide seul.

COKENZEN 16 mg/12,5 mg est réservé aux patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'association candesartan 8 mg/hydrochlorothiazide ou par 16 mg de candesartan administré en monothérapie. Une titration des doses de candesartan en monothérapie est nécessaire avant la prescription de COKENZEN 16 mg/12,5 mg.

**Mode d'administration :** COKENZEN doit être administré en une seule prise par jour lors d'un repas ou en dehors des repas.

**Utilisation chez les sujets âgés :** aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

**Utilisation chez les insuffisants rénaux:** aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min) sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie.

**Utilisation chez les insuffisants hépatiques :** aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, d'origine non biliaire et en l'absence de cholestase.

**Utilisation chez l'enfant :** la tolérance et l'efficacité de COKENZEN n'ont pas été établies chez l'enfant.

*Coût de traitement journalier : COKENZEN 8 mg/12,5 mg : de 0,63€ à 0,72€ (selon la présentation) ; COKENZEN 16 mg/12,5 mg : de 0,66€ à 0,76 € (selon la présentation).*

### CONTRE-INDICATIONS :

#### Liées au candesartan cilexétel :

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- hypersensibilité au candesartan,
- 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Grossesse et allaitement).

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec (cf. Interactions médicamenteuses) :

- diurétiques hyperkaliémisants (spironolactone, amiloride, triamtérène, seul ou associés...),
- potassium (sels de),
- lithium.

**Liées à l'hydrochlorothiazide :**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- hypersensibilité aux sulfamides,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- encéphalopathie hépatique,
- au cours de l'allaitement (cf. Grossesse et allaitement).

Ce médicament est généralement déconseillé

- en association avec :
  - médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointes,
  - lithium (cf. Interactions médicamenteuses) ;
- au cours du 1er trimestre de la grossesse (cf. Grossesse et allaitement).

**MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :****Mises en garde spéciales :**

Liées au candesartan cilexetil :

Grossesse :

Les ARAll ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAll 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 ARAll doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (cf Contre-indications et Grossesse et allaitement).

Liées à l'hydrochlorothiazide :

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, le traitement par COKENZEN doit être immédiatement interrompu.

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (cf Effets indésirables).

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Liées à l'association :

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

**Précautions particulières d'emploi :**

Liées au candesartan cilexetil :

Hypovolémie : une hypotension symptomatique, en particulier après la première dose, peut survenir chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou une hypovolémie secondaire à un traitement diurétique intensif, une alimentation hyposodée, une diarrhée ou des vomissements. Ces anomalies devront être corrigées avant l'administration de candesartan .

Hypertension artérielle rénovasculaire : il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique, reçoivent des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Un phénomène similaire est à prévoir avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Insuffisance rénale/Transplantation rénale : chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, un contrôle périodique du potassium, de la créatinine et de l'acide urique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation du candesartan chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente.

Hyperkaliémie : lors de traitement avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, une hyperkaliémie peut survenir, spécialement en présence d'insuffisance

rénale et/ou d'insuffisance cardiaque. Un contrôle approprié de la kaliémie chez ces patients à risque est recommandé (cf. Interactions Médicamenteuses).

Anesthésie et intervention chirurgicale : Chez les 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 problèmes hémodynamiques dus à la sténose aortique ou mitrale ou chez les patients souffrant de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperaldostéronisme primaire : les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation du candesartan n'est pas recommandée.

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 sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par d'autres produits agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, à une hyperazotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë. Quoique la possibilité d'un effet similaire ne puisse être exclue avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ces effets n'ont pas été établis avec COKENZEN ;
- comme avec n'importe quel agent antihypertenseur, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire athéromateuse peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Équilibre hydroélectrolytique : chez tout patient traité par un diurétique une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer un déséquilibre hydro-électrolytique (hyponatrémie, hypokaliémie, hypercalcémie, hypomagnésémie, alcalose hypochlorémique).

Natrémie : elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (cf. Effets indésirables et Surdosage).

Kaliémie : la déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec oedèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Les patients présentant un espace QT long à l'ECG sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou médicamenteuse. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Calcémie : les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et souvent transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie : un traitement par un diurétique thiazidique peut altérer la tolérance au glucose. Il importe chez les diabétiques de contrôler la glycémie, notamment en présence d'hypokaliémie.

Uricémie : la déplétion hydrosodée induite par les thiazidiques réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique.

Fonction rénale : les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée. Chez le sujet âgé, la valeur de la clairance de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft, par exemple :

$Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0,814 \times \text{créatininémie}$  ; avec l'âge exprimé en années, le poids en Kg, la créatininémie en micromol/l.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium, induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Contrôles antidopage : l'attention des sportifs est attirée sur le fait que la spécialité contient un principe actif pouvant induire, une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Liées à l'association :

Insuffisance rénale fonctionnelle : Chez certains hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan biologique témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement sera interrompu et éventuellement repris soit à la posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique : les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.

Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement.

Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisante, il est possible de reprendre le traitement soit à la posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Kaliémie : l'association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à un diurétique hypokaliémiant n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. Un contrôle régulier du potassium plasmatique sera effectué.

## **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :**

**Liées au candesartan cilexetil :**

Association déconseillée :

**+ Diurétiques hyperkaliémiants (spironolactone, amiloride, triamterène, seul ou associés...), potassium (Sels de)** : hyperkaliémie (potentiellement létale), surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Ne pas associer d'hyperkaliémiants à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II sauf en cas d'hypokaliémie.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

+ **Diurétiques hypokaliémiants** : risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée pré-existante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée (en particulier, chez les patients récemment traités par diurétiques, en cas de régime hyposodée chez les hémodialysés), il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement,
- soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

**Liées à l'hydrochlorothiazide :**

Association déconseillée :

+ **Médicaments non anti-arythmiques donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, sparfloxacine et vincamine) :** Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ **autres hypokaliémiants : amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide, laxatifs stimulants** : Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et, si besoin, correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapie digitale. Utiliser des laxatifs non stimulants.

+ **Digitaliques** : Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ **Médicaments anti-arythmiques donnant des torsades de pointes : anti-arythmiques du groupe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), amiodarone et sotalol** : Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Prévention de l'hypokaliémie et, si besoin, correction : surveillance de l'espace QT. En cas de torsades, ne pas administrer l'anti-arythmique (entraînement électrosystolique).

+ **Metformine** : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.

+ **Produits de contraste iodés** : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.

Associations à prendre en compte :

+ **Calcium (Sels de)** : risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ **Ciclosporine** : risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

### **Liées à l'association :**

#### Association déconseillée :

+ **Lithium** : augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'usage d'un IEC ou d'un inhibiteur de l'angiotensine II ou d'un diurétique est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.

#### Association nécessitant des précautions d'emploi :

+ **Baclofène** : Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ **A.I.N.S. et salicylés  $\geq 3g/j$**  : Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire, par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS. Précaution d'emploi : hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement.

#### Associations à prendre en compte :

+ **Amifostine** : majoration de l'effet antihypertenseur.

+ **Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques** : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

+ **Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison)** : Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). Aucune interaction ayant une signification clinique n'a été identifiée dans les études de pharmacocinétique effectuées sur un nombre limité de volontaires sains avec la warfarine, la digoxine, les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/lévonorgestrel), le glibenclamide et la nifédipine. Le candesartan est éliminé de façon négligeable 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, mais l'effet sur les autres isoenzymes du cytochrome P450 n'est pas connu.

### **GROSSESSE ET ALLAITEMENT:**

#### **Grossesse :**

##### Liée au candesartan cilexetil :

L'utilisation des ARAlI est déconseillée pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (cf « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). L'utilisation des ARAlI est contre-indiquée au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (cf « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAlI au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAlI 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 ARAlI doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAlI au cours du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre 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) (cf « Données de sécurité précliniques »). En cas d'exposition à partir du 2<sup>ème</sup> 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 ARAlI doivent être surveillés sur le plan tensionnel (cf « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Liée à l'hydrochlorothiazide :

En règle générale, l'administration de diurétiques thiazidiques et apparentés doit être évitée chez la femme enceinte et ne jamais constituer le traitement des oedèmes physiologiques de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie foeto placentaire, avec un risque d'hypotrophie fœtale.

Par ailleurs, dans de rares cas, des thrombocytopenies néonatales sévères ont été rapportées.

Les diurétiques restent néanmoins un élément essentiel du traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale survenant chez la femme enceinte.

**Allaitement :**

L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par COKENZEN.

Lié au candesartan cilexetil :

Il n'existe pas de données humaines concernant le passage dans le lait maternel. Cependant, les études chez la rate ont montré des concentrations significatives de candesartan et de son métabolite actif dans le lait.

Lié à l'hydrochlorothiazide :

Les thiazidiques sont excrétés en faible quantité dans le lait maternel. Néanmoins, ils ne doivent pas être utilisés en période d'allaitement en raison :

- d'une baisse voire d'une suppression de la sécrétion lactée,
- de leurs effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie),
- de leur appartenance aux sulfamides avec risques allergiques et d'ictères nucléaires.

**EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :**

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de COKENZEN chez les conducteurs ou les utilisateurs de machines, mais en se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que COKENZEN affecte cette aptitude. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges ou de la fatigue peuvent survenir occasionnellement lors du traitement de l'hypertension.

**EFFETS INDESIRABLES :**

Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables rapportés sous candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide ont été d'intensité légère, transitoires et comparables au placebo. La fréquence globale des effets indésirables n'a été corrélée ni à l'âge ni au sexe. Les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été comparables sous candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide (3,3 %) et sous placebo (2,7 %).

**Sur le plan biologique :** l'administration de candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide n'a, en général, pas entraîné de modification cliniquement significative des données biologiques usuelles. Des augmentations de l'uricémie, de la glycémie et des transaminases (ALAT) ont été rapportées un peu plus souvent sous candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide (1,1 %, 1,0 % et 0,9 % respectivement) que sous placebo (0,4%, 0,2 % et 0% respectivement). Une augmentation du taux de créatinine, d'urée ou de potassium ainsi qu'une diminution de la natrémie ont été observés. Une légère baisse du taux d'hémoglobine a été observée.

**Liés au candesartan cilexetil :**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés très rarement (<1/10000) au cours de la surveillance après commercialisation :

Troubles sanguins et lymphatiques : leucopénie, neutropénie, agranulocytose ;

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie, hyponatrémie ;

Troubles du système nerveux : vertiges, céphalées ;

Troubles gastro-intestinaux : nausées ;

Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques, voire des hépatites ;

Troubles cutanés et sous-cutanés : angio-œdème, éruption, urticaire, prurit ;

Troubles musculosquelettiques, des tissus conjonctif et osseux : douleurs dorsales, arthralgies, myalgies ;

Troubles rénaux et urinaires : altération de la fonction rénale incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

**Liés à l'hydrochlorothiazide :**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de traitements par l'hydrochlorothiazide seul, habituellement à des doses de 25 mg ou plus. Ils sont listés selon les catégories suivantes : fréquent (> 1/100), peu fréquent (> 1/1000 et < 1/100) et rare (<1/1000) :

Troubles sanguins et lymphatiques : rare : leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, aplasie médullaire, anémie hémolytique.

Troubles immunitaires : rare : réactions d'hypersensibilité, essentiellement dermatologiques chez les sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : fréquent : hyperglycémie, hyperuricémie. L'emploi de ce diurétique sera soigneusement discuté chez les sujets goutteux et diabétiques ; Hypokaliémie notamment en cas de diurèse intensive et particulièrement grave chez les sujets âgés, dénutris, cirrhotiques, coronariens, insuffisants cardiaques ; Hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique voire d'un syndrome confusionnel ; la perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles. ; Exceptionnel : hypercalcémie.

Troubles du système nerveux : fréquent : vertiges – rare : paresthésie, céphalées.

Troubles de la vision : rare : vision floue transitoire en début de traitement.

Troubles vasculaires : rare : vascularite nécrosante.

Troubles gastro-intestinaux : peu fréquent : nausée, constipation – rare : pancréatite.

Troubles hépato-biliaires : rare : encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique (cf. Contre-indications et Mises en garde et précautions particulières d'emploi)

Peau et tissus sous-cutanés : rare : possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux disséminé pré-existant, syndrome de Lyell ; peu fréquent : des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés (cf Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Manifestations générales : fréquent : asthénie.

Constantes biologiques : fréquent : élévation du taux de lipides plasmatiques à fortes doses.

**SURDOSAGE :****Lié au candesartan cilexetil :**

Symptômes : quelques cas de surdosage, dont un à 672 mg de candesartan cilexetil, ont été rapportés sans présenter de problème particulier. En raison de l'activité pharmacologique de ce médicament, la manifestation principale d'un surdosage serait vraisemblablement une hypotension symptomatique et une sensation d'étourdissement.

**Lié à l'hydrochlorothiazide :**

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

**Lié à l'association :**

Conduite à tenir : aucune information spécifique n'est disponible à propos du traitement d'un surdosage avec l'association candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide. Cependant, les mesures suivantes sont suggérées : l'induction de vomissements ou un lavage gastrique peuvent être envisagés dans certains cas ; en cas d'hypotension symptomatique, instituer un traitement symptomatique et surveiller les signes vitaux. Le patient doit être placé en position allongée, les jambes surélevées. Si nécessaire, augmenter la volémie en perfusant par exemple une solution saline isotonique. L'équilibre acide et électrolytique doit être vérifié et corrigé si besoin. Des médicaments sympathomimétiques peuvent être administrés si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.

Le candesartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

La quantité d'hydrochlorothiazide éliminée par hémodialyse est inconnue.

**PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :  
ANTAGONISTE DE L'ANGIOTENSINE II ET DIURETIQUE (C09DA : système cardiovasculaire)**

**Liées au candesartan cilexetil :**

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone qui joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de l'hypertension et d'autres affections cardio-vasculaires. Elle joue également un rôle important dans la pathogénie de l'atteinte et de l'hypertrophie d'organes cibles.

Les effets physiologiques majeurs de l'angiotensine II tels 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 (AT<sub>1</sub>).

Le candesartan cilexetil est une pro-drogue rapidement transformée en produit actif, le candesartan, par hydrolyse de la fonction ester au cours de l'absorption gastro-intestinale. Le candesartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, sélectif des récepteurs de type AT<sub>1</sub>, avec une forte liaison et une dissociation lente du récepteur. Il n'a aucune activité agoniste.

Le candesartan n'a pas d'influence sur l'enzyme de conversion ou d'autres systèmes enzymatiques habituellement associés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Comme il n'y a aucun effet sur la dégradation des kinines, ou sur le métabolisme des autres substances, telle la substance P, il est peu probable que la prise d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II soit associée à une toux. Dans des études cliniques contrôlées comparant le candesartan cilexetil à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux a été plus faible chez les patients traités par le candesartan cilexetil. Le candesartan ne se lie à, ni ne bloque, aucun autre récepteur hormonal ou canal ionique ayant un rôle important dans la régulation cardiovasculaire.

L'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II (AT<sub>1</sub>) 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.

Le candesartan cilexetil administré aux doses thérapeutiques diminue significativement l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type II présentant une microalbuminurie. Il diminue également la protéinurie chez les patients atteints de néphropathie d'étiologies variées. L'effet de l'ajout d'hydrochlorothiazide sur l'excrétion urinaire d'albumine chez ces patients n'a pas été étudié.

**Liées à l'hydrochlorothiazide :**

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive. Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures. Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient de 6 à 12 heures.

**Liées à l'association :**

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

Chez les patients hypertendus, l'association de candesartan et d'hydrochlorothiazide administrée en une prise quotidienne, a entraîné une diminution de la pression artérielle, efficace et prolongée sur 24 heures, sans accélération réflexe de la fréquence cardiaque. Il n'y a pas eu d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

Chez les patients insuffisamment contrôlés par 12,5 mg d'hydrochlorothiazide en monothérapie, l'addition de 8 ou de 16 mg de candesartan a entraîné une réduction supplémentaire de la pression artérielle diastolique de 6 mm Hg en moyenne.

La baisse de la pression artérielle diastolique est significativement plus importante avec l'association de 16 mg de candesartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide après 8 semaines de traitement qu'avec 16 mg de candesartan en monothérapie chez des patients non normalisés après 4 semaines de traitement par 16 mg de candesartan (différence de 2 mm Hg en moyenne entre les groupes).

Après administration d'une dose unique de l'association de 8 ou de 16 mg de candesartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, l'effet antihypertenseur survient généralement dans les 2 heures. En traitement continu, la réduction maximale de la pression artérielle est généralement atteinte dans les 4 semaines et se maintient au cours du traitement prolongé.

Au cours de deux études cliniques randomisées, en double-aveugle, l'incidence de la toux, a été inférieure au cours du traitement par l'association candesartan/hydrochlorothiazide par rapport à celle rapportée sous traitement par association IEC et hydrochlorothiazide. L'association candesartan/hydrochlorothiazide a montré une efficacité similaire quels que soient l'âge et le sexe des patients.

## **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES :**

### **Liées au candesartan cilexetil :**

Absorption et distribution : après administration orale, le candesartan cilexetil est transformé en produit actif : le candesartan. La biodisponibilité absolue du candesartan est d'environ 40% après l'administration orale d'une solution de candesartan cilexetil. La biodisponibilité relative de la forme comprimé par rapport à celle de la même solution orale est d'environ 34 % avec une très faible variabilité. La concentration sérique maximale moyenne (Cmax) est atteinte 3 à 4 heures après la prise du comprimé. Les concentrations sériques de candesartan augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des doses dans l'intervalle thérapeutique. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée dans la pharmacocinétique du candesartan. L'aire sous la courbe (AUC) des concentrations sériques de candesartan en fonction du temps n'est pas significativement modifiée par la prise de nourriture. Le candesartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (plus de 99%). Le volume de distribution apparent du candesartan est de 0,1 l/kg.

Métabolisme et élimination : le candesartan est principalement excrété sous forme inchangée par voies urinaire et biliaire et faiblement éliminé par métabolisme hépatique. 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 candesartan est d'environ 0,37 ml/mn/kg avec une clairance rénale d'environ 0,19 ml/mn/kg. L'élimination rénale du candesartan se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Après administration orale de candesartan cilexetil marqué au carbone 14, environ 26 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de candesartan et 7 % sous forme de métabolite inactif ; environ 56 % de la dose est retrouvée dans les fèces sous forme de candesartan et 10 % sous forme de métabolite inactif.

Populations à risque : chez les personnes âgées (de plus de 65 ans) la Cmax et l'aire sous la courbe du candesartan sont augmentées respectivement d'environ 50 % et 80 % comparativement à celles des sujets jeunes. Cependant, la réponse tensionnelle et l'incidence des effets secondaires ont été similaires après administration d'une même dose de candesartan chez les patients jeunes et chez les patients âgés de 65 à 75 ans. Dans l'insuffisance rénale légère à modérée, la Cmax et l'aire sous la courbe du candesartan augmentent au cours de doses répétées d'environ 50 % et 70 % respectivement mais la demi-vie d'élimination n'est pas modifiée par rapport à celle des patients dont la fonction rénale est normale. Les modifications correspondantes dans l'insuffisance rénale sévère sont d'environ 50 % et 110 % respectivement. La demi-vie terminale du candesartan est approximativement doublée dans l'insuffisance rénale sévère (cf. Contre-indications). Les paramètres pharmacocinétiques des patients hémodialysés sont similaires à ceux des patients présentant une insuffisance rénale sévère. Dans l'insuffisance hépatique légère à modérée, l'aire sous la courbe du candesartan est augmentée de 23 %.

### **Liées à l'hydrochlorothiazide :**

Absorption – distribution : l'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité absolue d'environ 70%. La prise concomitante de nourriture augmente l'absorption d'environ 15%. La fixation de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est d'environ 60%, le volume apparent de distribution d'environ 0,8 l/kg.

Métabolisme et élimination : l'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé ; il est excrété pratiquement entièrement sous forme inchangée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La demi-vie terminale de l'hydrochlorothiazide est d'environ 8 heures. Environ 70% de la dose administrée par voie orale sont éliminés dans les urines en 48 heures.

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

**Liée à l'association :**

L'administration concomitante de l'hydrochlorothiazide et du candesartan n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de chacun des produits.

**DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES :**

**Liées à l'association** : Il n'y a aucune preuve d'une toxicité systémique anormale ou d'une toxicité particulière concernant un organe cible aux doses cliniques habituelles d'administration de l'association candesartan cilexetil et hydrochlorothiazide, par rapport aux données disponibles avec chacun des constituants.

**CONSERVATION** : 2 ans.

**COKENZEN 8 mg/12,5 mg** : Pas de précautions particulières de conservation ;

**COKENZEN 16 mg/12,5 mg** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :**

**30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) :**

**COKENZEN 8 mg/12,5 mg** : 371 409-4 (2006) – 21,67€ ;

**COKENZEN 16 mg/12,5 mg** : 371 417-7 (2006) – 22,74€.

**90 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) :**

**COKENZEN 8 mg/12,5 mg** : 371 411-9 (2006) – 56,57€ ;

**COKENZEN 16 mg/12,5 mg** : 371 420-8 (2006) – 59,19€.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :**

LISTE I.

Remboursé SS 65 %

Agréé Coll.

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:**

Laboratoires TAKEDA, 11-15, quai de Dion-Bouton, 92816 PUTEAUX cedex. Tel : 01 46 25 16 16.

**Information médicale et pharmacovigilance** : Tél : 01 46 25 12 00.

**DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : novembre 2008

**NUMERO DE VERSION** : 201006V01\_MLCC\_Cokenzen8-16

*Les Laboratoires TAKEDA disposent d'une base de données destinée à optimiser l'information qui vous est délivrée et la visite médicale. Les informations traitées sont réservées à l'usage des Laboratoires TAKEDA et de ses prestataires de services le cas échéant. En application des dispositions des articles 39 et suivants de la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable des Laboratoires TAKEDA. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer aux traitements des données vous concernant.*

**Déposez vos suggestions sur la qualité de la Visite Médicale Takeda sur : [contact\\_qualite@labo-takeda.fr](mailto:contact_qualite@labo-takeda.fr)**