

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas :

- d'hypersensibilité à l'un des composants de NISISCO, aux sulfamides,
- d'insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase, encéphalopathie hépatique,
- d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min),
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse, (voir rubrique 4.4 et 4.6)
- au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Ce médicament est généralement déconseillé :

- en cas de sténose bilatérale rénale ou sténose artérielle sur rein fonctionnellement unique,
- en cas d'association avec les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, le lithium et le sultopride,
- au cours du premier trimestre de la grossesse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Liées au valsartan

Comme pour les autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine, le valsartan risque d'entraîner une élévation de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique.

Grossesse:

Les ARAll ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement 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. (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Liées à l'hydrochlorothiazide

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques. (voir rubrique 4.8).

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.

Précautions d'emploi

Liées au valsartan

Déplétion sodée et (ou) volémique

Une hypotension symptomatique peut apparaître comme avec d'autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine après l'instauration du traitement chez des patients présentant une déplétion sodée et (ou) volémique importante, par exemple chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques. C'est pourquoi il convient de corriger cette déplétion sodée et (ou) volémique en arrêtant le diurétique trois jours avant de débiter le traitement par NISISCO. Lors d'hypotension, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du soluté physiologique en IV. Le traitement peut être repris, une fois la pression artérielle stabilisée.

Insuffisance rénale légère à modérée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans l'insuffisance rénale légère à modérée.

Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine est recommandé.

Chez l'hypertendu hémodialysé

En l'absence de données actuellement disponibles chez les insuffisants rénaux hémodialysés, l'utilisation de NISISCO ne peut être recommandée chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Le valsartan est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie biliaire. On a observé que la clairance du valsartan était plus faible chez les sujets présentant des troubles dus à l'obstruction biliaire (voir rubrique 5.2. Propriétés pharmacocinétiques). Une surveillance particulière devra être réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

En cas d'insuffisance cardiaque congestive avec ou sans insuffisance rénale

Il existe, comme pour les autres médicaments antagonisant le système rénine-angiotensine, un risque d'hypotension artérielle brutale et d'insuffisance rénale aiguë. Les données disponibles sont insuffisantes pour proposer un traitement par valsartan.

Une attention particulière devra être apportée quand le traitement est administré à des patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Liées à l'hydrochlorothiazide

Équilibre hydroélectrolytique

- 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. rubriques 4.8 Effets Indésirables et 4.9 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 œdèmes 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

L'effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques et apparentés est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique.

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 et diurétiques

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 ajustée 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 $\mu\text{mol/l}$.

Cette formule est valable pour les sujets âgés du 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.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Liées au valsartan et à l'hydrochlorothiazide

- 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 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 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.

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

Non modifié

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est déconseillée au 1er trimestre de la grossesse la découverte d'une grossesse sous NISISCO 80 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé impose l'arrêt immédiat de ce traitement.

L'utilisation de NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est contre-indiquée à partir du 2ème trimestre. En cas de découverte d'une grossesse à partir de ce terme, le traitement devra être arrêté et une surveillance de la fonction rénale fœtale devra être envisagée.

Liée au valsartan

L'utilisation des ARAll est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAll 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 de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAll au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAll 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 ARAll doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAll au cours du 2^{ème} et 3^{ème} 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) (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 ARAll doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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 œdèmes physiologiques de la grossesse. Les diurétiques peuvent, en effet, entraîner une ischémie foeto placentaire, avec un risque d'hypotrophie foetale.

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 NISISCO 160 mg/12,5 mg.

Lié au valsartan

Il n'existe pas de données humaines concernant le passage dans le lait maternel.

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'ictère nucléaire.

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Non modifié

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité précliniques

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Non modifié

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

Non modifié

8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

Non modifié

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

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

Non modifié

12. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

Non modifié

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE

Concerne les médicaments pouvant être obtenus uniquement sur ordonnance

Non modifié

Dénomination du médicament

Non modifié

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Forme pharmaceutique et contenu ; classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS NECESSAIRES AVANT DE PRENDRE NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

NISISCO 160 mg/12,5 mg comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- en cas d'allergie à l'un des constituants de ce médicament ou aux sulfamides,
- si vous avez une maladie grave du foie et quand il existe un trouble neurologique associé,
- si vous avez une maladie du rein,
- aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubrique Grossesse-allaitement),
- au cours de l'allaitement.

Sauf avis contraire de votre médecin, ce médicament est généralement déconseillé dans les cas suivants :

- si vous prenez du lithium (médicaments du système nerveux), certains diurétiques épargneurs de potassium, des sels de potassium ou du sultopride (se reporter à la rubrique « prise ou utilisation d'autres médicaments »),
- en cas de rétrécissement des artères du rein,
- au cours du 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique Grossesse et allaitement).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Prendre des précautions particulières avec NISISCO 160 mg/12,5 mg comprimé pelliculé

NISISCO n'a pas fait l'objet d'étude chez l'enfant.

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez pouvoir être enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement de prendre un autre médicament, puisque NISISCO est

déconseillé en début de grossesse et peut entraîner des problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris après 3 mois de grossesse (voir rubrique Grossesse-allaitement).

Utiliser ce médicament AVEC PRECAUTION en cas de :

- défaillance des fonctions cardiaque, hépatique ou rénale (hémodialyse notamment),
- diabète, goutte,
- vomissements, diarrhée ou prise de fortes doses de diurétiques (qui servent à éliminer l'eau en excès dans votre organisme).

Prévenez votre médecin si vous avez déjà eu une réaction de photosensibilité (*réaction cutanée lors d'une exposition au soleil ou aux UV*).

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.

Une surveillance biologique (contrôle des quantités de sodium, potassium, calcium, sucre, acide urique dans le sang) peut être nécessaire pendant la durée du traitement.

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez pouvoir être enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement de prendre un autre médicament, puisque NISISCO est déconseillé en début de grossesse et peut entraîner des problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris après 3 mois de grossesse. Un autre traitement antihypertenseur approprié devra si possible être mis en place avant le début d'une grossesse. NISISCO est contre-indiqué au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse.

Votre médecin vous demandera d'arrêter NISISCO dès que vous savez que vous êtes enceinte. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement avec NISISCO, vous devez informer et consulter votre médecin sans délai.

L'utilisation de NISISCO 160 mg/12,5 mg est contre-indiquée au cours de l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Attention, ce médicament peut être responsable d'une réaction positive lors d'un contrôle anti-dopage.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges.

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

Interaction avec d'autres médicaments

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, notamment, du lithium, du sultopride, des médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension, en particulier un diurétique, des médicaments d'épargne potassique, des produits destinés à compenser une carence en potassium ou les produits de substitution du sel contenant du potassium, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT PRENDRE NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Fréquence d'administration et Durée du traitement, Mode et/ou voie(s) d'administration

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Non modifié

5. COMMENT CONSERVER NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?

Conditions de conservation et date de péremption

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié