

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

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Modifications des électrolytes sériques

Valsartan

L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant.

Hydrochlorothiazide

Des cas d'hypokaliémie ont été rapportés pendant le traitement par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide. Une surveillance fréquente de la kaliémie est recommandée.

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, a été associée à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie. Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion du calcium, ce qui peut provoquer une hypercalcémie.

Comme chez tout patient recevant un traitement diurétique, les taux d'électrolytes sériques doivent être contrôlés régulièrement à des intervalles appropriés.

Déplétion sodée et/ou volumique

Les signes cliniques de déséquilibre hydro-électrolytique doivent être surveillés chez les patients recevant des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par NISISCO chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par ex. chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par NISISCO.

Patients présentant une insuffisance cardiaque chronique sévère ou d'autres pathologies accompagnées d'une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (ex. patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. L'évaluation des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou après un infarctus du myocarde doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale. L'utilisation de NISISCO chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique sévère n'a pas été établie.

Cependant, du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, il ne peut pas être exclu que l'utilisation de NISISCO puisse également être associée à une altération de la fonction rénale. NISISCO ne doit pas être administré chez ces patients.

Sténose de l'artère rénale

NISISCO ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique, compte tenu de l'augmentation possible de l'urée sanguine et de la créatinine sérique chez ces patients.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par NISISCO car leur système rénine-angiotensine n'est pas activé.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie obstructive hypertrophique (CMOH).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min (voir rubrique 4.2). Il est recommandé de surveiller régulièrement la kaliémie, la créatininémie et le taux d'acide urique en cas d'administration de NISISCO chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Transplantation rénale

Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de NISISCO chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Insuffisance hépatique

NISISCO doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Antécédent d'angio-œdème

Un angio-œdème avec gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement de la face, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue a été observé chez des patients traités par valsartan; certains de ces patients avaient précédemment présenté un angioœdème avec d'autres médicaments dont les IEC. NISISCO doit immédiatement être arrêté chez les patients qui développent un angioœdème et ne doit pas être ré-administré (voir rubrique 4.8).

Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide.

Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol, de triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux chez les patients diabétiques.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion de calcium urinaire et entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Photosensibilité

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'arrêter le traitement en cas de survenue d'une réaction de photosensibilité. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (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).

Générales

La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Les patients allergiques et asthmatiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, une sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncratique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire et surviennent typiquement dans les quelques heures à une semaine après l'initiation du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut provoquer une perte de vision permanente.

Le traitement initial est d'interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut être nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie à la sulfonamide ou à la pénicilline.

Test antidopage

Ce médicament contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

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

Interactions liées à la fois au valsartan et à l'hydrochlorothiazide

Association déconseillée

+ Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'IEC et de thiazide, notamment d'hydrochlorothiazide. En raison de l'absence d'expérience sur l'administration concomitante de valsartan et de lithium, cette association est déconseillée. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Autres antihypertenseurs

NISISCO peut majorer les effets des autres agents ayant des effets antihypertenseurs (par exemple guanéthidine, méthyldopa, vasodilatateurs, IEC, ARAII, bêtabloquants, inhibiteurs calciques et inhibiteurs directs de la rénine).

+ Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)

Diminution possible de la réponse aux amines pressives. La signification clinique de cet effet est incertaine et insuffisante pour exclure leur utilisation.

+ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g/jour et les AINS non sélectifs**

En cas d'administration concomitante, les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes de l'angiotensine II et de l'hydrochlorothiazide. De plus, la co-administration de NISISCO et d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et une augmentation de la kaliémie. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.

Interactions liées au valsartan

Associations déconseillées

+ **Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium**

Une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium.

+ **Transporteurs**

Les résultats d'une étude *in vitro* menée sur du tissu hépatique humain indique que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique d'efflux MRP2. La co-administration des inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur d'efflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Une attention appropriée doit être apportée lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement concomitant avec de tels médicaments.

+ **Absence d'interaction**

Dans les études d'interaction médicamenteuse avec valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le valsartan et l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. La digoxine et l'indométhacine pourraient interagir avec la composante hydrochlorothiazide de NISISCO (voir interactions liées à l'hydrochlorothiazide).

Interactions liées à l'hydrochlorothiazide

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **•Médicaments agissant sur la kaliémie**

L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être augmenté par l'utilisation concomitante des diurétiques kaliurétiques, des corticoïdes, des laxatifs, de l'ACTH, de l'amphotéricine, de la carbénoxolone, de la pénicilline G, de l'acide salicylique et ses dérivés. Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4).

+ **•Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe**

Du fait du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide devrait être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe, en particulier avec des antiarythmiques de classe Ia et de classe III et avec certains antipsychotiques.

+ **Médicaments agissant sur la natrémie**

L'effet hyponatrémique des diurétiques peut être accentué par l'utilisation concomitante des médicaments, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques, etc. La prudence est recommandée si ces médicaments doivent être administrés au long cours.

+ **Digitaliques**

Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

+ **Sels de calcium et vitamine D**

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante des diurétiques thiazidiques avec des sels de calcium peut induire une hypercalcémie chez les patients prédisposés à l'hypercalcémie (par exemple l'hyperparathyroïdie, les maladies cancéreuses ou liées à la vitamine D), par augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.

+ **Antidiabétiques (agents oraux et insuline)**

Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie du médicament antidiabétique.

La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

+ **Bêta-bloquants et diazoxide**

Le risque d'hyperglycémie peut être majoré en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, avec des bêta-bloquants. Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent potentialiser l'effet hyperglycémiant du diazoxide.

+ **Médicaments anti-goutteux (probénécide, sulfapyrazone et allopurinol)**

Il peut être nécessaire d'adapter la posologie des médicaments uricosuriques car l'hydrochlorothiazide peut augmenter le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfapyrazole peut être nécessaire. L'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut être majorée en cas d'administration concomitante de diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide.

+ **Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique**

Les agents anticholinergiques (par exemple atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, les médicaments prokinétiques, tels que le cisapride, pourraient diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

+ **Amantadine**

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque d'effets indésirables de l'amantadine.

+ **Résines échangeuses d'ions**

L'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, est diminuée par la cholestyramine ou le colestipol. Cela pourrait entraîner des effets sub-thérapeutiques des diurétiques thiazidiques. Cependant, l'échelonnement des prises de l'hydrochlorothiazide et de la résine, de façon à ce que l'hydrochlorothiazide soit administré au moins 4 h avant ou 4 à 6 h après l'administration de résines, pourrait minimiser cette interaction.

+ **Agents cytotoxiques**

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

+ **Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine)**

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des myorelaxants comme les dérivés du curare.

+ **Ciclosporine**

Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine.

+ **Alcool, barbituriques ou narcotiques**

L'administration concomitante des diurétiques thiazidiques avec des substances qui ont un effet hypotenseur (par exemple par réduction de l'activité du système nerveux central sympathique ou par effet vasodilatateur direct) peut potentialiser l'hypotension orthostatique.

+ **Méthildopa**

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante de la méthildopa et de l'hydrochlorothiazide.

+ **Produits de contraste iodés**

En cas de déshydratation induite par les diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier en cas d'administration de doses élevées d'un produit de contraste iodé. Les patients doivent être réhydratés avant l'administration.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Valsartan

L'utilisation d'ARAII est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres 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 malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII) au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. 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.

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

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

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

Hydrochlorothiazide

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le 1^{er} trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation de valsartan au cours de l'allaitement. L'hydrochlorothiazide passe dans le lait maternel. Par conséquent, l'utilisation de NISISCO pendant l'allaitement est déconseillée. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et les anomalies biologiques survenant plus fréquemment avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide qu'avec le placebo et les cas individuels rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation sont présentés ci-dessous par classe de système d'organe. Des effets indésirables connus pour survenir avec chaque composant administré seul mais qui n'ont pas été observés dans les études cliniques peuvent survenir au cours du traitement par l'association valsartan/hydrochlorothiazide.

Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables avec valsartan/hydrochlorothiazide

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Déshydratation
Affections du système nerveux	
Très rare	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Paresthésies
Fréquence indéterminée	Syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Fréquence indéterminée	Œdème pulmonaire non cardiogénique
Affections gastro-intestinales	
Très rare	Diarrhées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgies
Très rare	Arthralgies
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Fonction rénale altérée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue
Investigations	
Fréquence indéterminée	Élévation du taux sérique d'acide urique, élévation de la bilirubinémie et de la créatininémie, hypokaliémie, hyponatrémie, élévation de l'urée sanguine, neutropénie

Informations supplémentaires sur chaque composant

Les effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent être des effets indésirables potentiels de NISISCO également, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques ou dans la période suivant la mise sur le marché.

Tableau 2 : Fréquence des effets secondaires avec valsartan

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Autres réactions d'hypersensibilité/allergies y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie

Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Vascularite
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Elévation des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Angioœdème, éruption cutanée, prurit
Troubles rénaux et urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale

Tableau 3. Fréquence des effets secondaires avec hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses supérieures à celles administrées avec NISISCO. Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, en monothérapie :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie, parfois accompagnée de purpura
Très rare	Agranulocytose, leucopénie, anémie hémolytique, aplasie médullaire
Indéterminée	Anémie aplasique
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie, augmentation du taux de lipides dans le sang (principalement à fortes doses)
Fréquent	Hyponatrémie, hypomagnésémie, hyperuricémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, glycosurie et aggravation de l'équilibre du diabète
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions d'hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Céphalée, sensations vertigineuses, paresthésie
Affections oculaires	
Rare	Vision trouble
Indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire, incluant pneumopathie et œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées et vomissements bénins
Rare	Constipation, gêne gastro-intestinale, diarrhée
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique ou ictère
Affections du rein et des voies urinaires	
Indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruptions
Rare	Photosensibilisation
Très rare	Vascularite nécrosante et syndrome de Lyell, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané
Indéterminée	Erythème polymorphe
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Indéterminée	Fièvre, asthénie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Indéterminée	Spasmes musculaires
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr

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 préclinique

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. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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 THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

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

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

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

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié

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

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Ne prenez jamais NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés des sulfamides (des substances apparentées chimiquement à l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des autres composants contenus dans NISISCO,
- si vous êtes enceinte depuis plus de 3 mois (il est également préférable d'éviter de prendre NISISCO en début de grossesse - voir rubrique Grossesse et allaitement),
- si vous avez une maladie du foie sévère, une destruction des petits canaux biliaires dans le foie (cirrhose biliaire) menant à l'accumulation de la bile dans le foie (cholestase),
- si vous avez une maladie rénale sévère,
- si vous avez des difficultés pour uriner (anurie),
- si vous êtes sous dialyse (rein artificiel),
- si votre taux sanguin de potassium ou de sodium est inférieur à la normale ou si votre taux sanguin de calcium est supérieur à la normale malgré un traitement,
- si vous souffrez de crises de goutte.

Si l'une de ces situations s'applique à vous, ne prenez pas ce médicament et parlez-en à votre médecin.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé :

- si vous prenez des médicaments épargneurs de potassium, des suppléments potassiques, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui augmentent la quantité de potassium dans le sang tels que l'héparine. Votre médecin pourra avoir besoin de vérifier régulièrement la quantité de potassium dans votre sang,
- si votre taux sanguin de potassium est faible,
- si vous présentez des diarrhées ou vomissements sévères,

- si vous prenez de fortes doses de diurétiques,
- si vous avez une maladie cardiaque sévère,
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque ou avez eu une attaque cardiaque. Suivez attentivement les instructions de votre médecin pour la dose initiale. Votre médecin peut également vérifier votre fonction rénale,
- si vous présentez une sténose (rétrécissement) des artères du rein,
- si vous avez reçu récemment une transplantation rénale,
- si vous souffrez d'hyperaldostéronisme. Il s'agit d'une maladie dans laquelle les glandes surrénales fabriquent une quantité trop importante d'hormone aldostérone. L'utilisation de NISISCO est déconseillée si vous êtes dans ce cas,
- si vous avez une maladie du foie ou des reins,
- si vous avez déjà présenté un gonflement, essentiellement du visage et de la gorge en prenant d'autres médicaments (dont les IEC). Si vous présentez ces symptômes, arrêtez votre traitement par NISISCO et contactez immédiatement votre médecin. Vous ne devrez plus jamais prendre de NISISCO. Voir également à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »,
- si vous présentez une fièvre, une éruption cutanée et des douleurs articulaires, qui peuvent être des signes de lupus érythémateux disséminé (LED, une maladie auto-immune),
- si vous êtes diabétique, si vous souffrez de la goutte ou si vous avez des taux sanguins élevés de cholestérol ou de triglycérides,
- si vous avez développé des réactions allergiques en prenant d'autres médicaments antihypertenseurs de cette classe (antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II) ou si vous êtes allergique ou asthmatique ;
- si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans les yeux. Celles-ci pourraient être des symptômes d'une augmentation de la pression dans votre œil et peuvent survenir dans les quelques heures à une semaine après l'initiation de NISISCO. En l'absence de traitement, cela peut conduire à une perte de vision permanente. Si vous avez déjà eu une allergie à la pénicilline ou à la sulphonamide, vous pouvez avoir un risque plus élevé de développer ces symptômes,
- ce médicament peut augmenter la sensibilité de la peau au soleil.

Si l'une de ces situations s'applique à vous, parlez-en à votre médecin.

L'utilisation de NISISCO chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans) est déconseillée.

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. NISISCO 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 et allaitement).

Interactions avec d'autres médicaments

Prise 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.

L'effet du traitement peut être influencé si NISISCO est pris avec certains autres médicaments. Il peut être nécessaire de changer la dose, de prendre d'autres précautions, et dans certains cas d'arrêter un des médicaments. Ceci concerne particulièrement les médicaments suivants :

- le lithium, un médicament utilisé pour traiter certains types de maladies psychiatriques,
- les médicaments qui peuvent augmenter le taux sanguin de potassium, tels que les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium, les médicaments épargneurs de potassium et l'héparine,
- les médicaments qui peuvent réduire le taux sanguin de potassium, tels que les diurétiques, les corticoïdes, les laxatifs, la carbénoxolone, l'amphotéricine ou la pénicilline G,
- les médicaments qui peuvent induire des "torsades de pointes" (rythme cardiaque irrégulier), tels que les antiarythmiques (les médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques,
- certains antibiotiques (du groupe rifamycine), un médicament utilisé pour protéger contre le rejet de greffe (ciclosporine) ou un médicament antirétroviral utilisé pour traiter le VIH/SIDA (ritonavir). Ces médicaments peuvent augmenter l'effet de NISISCO,
- les médicaments qui peuvent réduire le taux sanguin de sodium, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques,
- les médicaments utilisés pour traiter la goutte tels que l'allopurinol, le probénécide, le sulfapyrazone,
- la vitamine D thérapeutique et les suppléments de calcium,
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète (antidiabétiques oraux, tels que la metformine, ou les insulines),

- les autres médicaments qui font baisser la pression artérielle, y compris la méthyldopa,
- les médicaments qui augmentent la pression artérielle, tels que la noradrénaline ou l'adrénaline,
- la digoxine ou les autres digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques),
- les médicaments qui peuvent augmenter le taux de sucre dans le sang, tels que le diazoxide ou les bêtabloquants,
- les médicaments cytotoxiques utilisés pour traiter le cancer, tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide,
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur (antalgiques), tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase (les inhibiteurs de la COX-2) et l'acide acétylsalicylique > 3 g,
- les médicaments destinés à détendre les muscles (myorelaxants) tels que la tubocurarine,
- les médicaments anti-cholinergiques (médicaments utilisés pour traiter différentes affections telles que les crampes gastro-intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson et en préparation d'une anesthésie),
- l'amantadine (un médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson et aussi dans le traitement ou en prévention de certaines maladies dues à des virus),
- la cholestyramine et le colestipol (des médicaments utilisés essentiellement pour traiter les taux élevés de lipides dans le sang),
- la ciclosporine, un médicament utilisé pour empêcher le rejet de l'organe après une transplantation,
- l'alcool, les somnifères et les médicaments anesthésiques (médicaments ayant un effet somnolent ou antidouleur utilisés par exemple pendant la chirurgie),
- les produits de contraste iodés (agents utilisés pour les examens d'imagerie).

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié

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

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

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

Instructions pour un bon usage

Non modifié

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

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

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

Non modifié

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, NISISCO est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Ces effets indésirables peuvent survenir à certaines fréquences définies ci-dessous :

- très fréquent : affecte plus de 1 utilisateur sur 10,
- fréquent : affecte 1 à 10 utilisateur(s) sur 100,
- peu fréquent : affecte 1 à 10 utilisateur(s) sur 1 000,
- rare : affecte 1 à 10 utilisateur(s) sur 10 000,
- très rare : affecte moins de 1 utilisateur sur 10 000,
- indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent une prise en charge médicale immédiate :

Vous devez immédiatement consulter votre médecin en cas de symptômes d'angio-œdème, tels que :

- gonflement du visage, de la langue ou du pharynx,
- difficultés à avaler,
- urticaire et difficultés à respirer.

Si vous ressentez l'un de ces symptômes, arrêtez NISISCO et contactez immédiatement votre médecin (voir également rubrique 2 « Précautions d'emploi ; Mises en garde spéciales »).

Les autres effets indésirables incluent :

Peu fréquent :

- toux,
- pression artérielle basse,
- étourdissements,
- déshydratation (avec les symptômes suivants : soif, bouche et langue sèches, uriner peu fréquemment, urines sombres, peau sèche),
- douleurs musculaires,
- fatigue,
- sensations de picotements ou d'engourdissement,
- vision trouble,
- bruits (par exemple sifflements, bourdonnements) dans les oreilles.

Très rare :

- sensations vertigineuses,
- diarrhées,
- douleurs articulaires.

Fréquence indéterminée

- difficultés respiratoires,
- diminution importante du débit urinaire,
- taux faible de sodium dans le sang (qui peut provoquer une fatigue, une confusion, un spasme musculaire et/ou des convulsions dans des cas sévères),
- taux faible de potassium dans le sang (accompagné parfois de faiblesse musculaire, de spasmes musculaires et d'anomalies du rythme cardiaque),
- taux faible de globules blancs dans le sang (avec des symptômes tels que fièvre, infections cutanées, mal de gorge ou aphtes dans la bouche dus à des infections, faiblesse),
- augmentation du taux de bilirubine dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, entraîner un jaunissement de la peau et des yeux),
- augmentation du taux d'urée et de créatinine dans le sang (qui peut indiquer une fonction rénale anormale),

- augmentation du taux d'acide urique dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, provoquer des crises de goutte),
- syncope (évanouissement).

Effets indésirables rapportés avec le valsartan ou l'hydrochlorothiazide administrés seuls, mais qui n'ont pas été observés avec NISISCO :

Valsartan

Peu fréquent :

- sensation de la tête qui tourne,
- douleurs abdominales.

Fréquence indéterminée :

- éruption cutanée avec ou sans démangeaisons, accompagnées de certains des signes ou symptômes suivants : fièvre, douleur articulaire, douleur musculaire, gonflement des ganglions lymphatiques, et/ou symptômes grippaux,
- éruption cutanée, taches violacées à rougeâtres, fièvre, démangeaisons (signes d'inflammation des vaisseaux sanguins),
- taux faible de plaquettes sanguines (avec parfois des saignements ou ecchymoses (bleus) inhabituels),
- augmentation du taux de potassium dans le sang (qui peut provoquer des spasmes musculaires, ou une anomalie du rythme cardiaque), diminution du taux de sodium dans le sang,
- réactions allergiques (avec des symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés pour respirer ou avaler, vertiges),
- gonflement, essentiellement du visage et de la gorge, éruption cutanée, démangeaisons,
- augmentation des valeurs de la fonction hépatique,
- diminution du taux d'hémoglobine et du pourcentage de globules rouges dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, entraîner une anémie),
- insuffisance rénale,
- taux faible de sodium dans le sang (qui peut provoquer une fatigue, une confusion, un spasme musculaire et/ou des convulsions dans des cas sévères).

Hydrochlorothiazide

Très fréquent :

- diminution du taux sanguin de potassium,
- augmentation du taux de lipides dans le sang.

Fréquent :

- diminution du taux sanguin de sodium,
- diminution du taux sanguin de magnésium,
- augmentation du taux de l'acide urique dans le sang,
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons ou autres types d'éruptions,
- diminution de l'appétit,
- nausées et vomissements légers,
- étourdissements, évanouissement en passant en position debout,
- incapacité à obtenir ou maintenir une érection.

Rare :

- gonflement et formation d'ampoules sur la peau (due à une plus grande sensibilité au soleil),
- augmentation du taux sanguin de calcium,
- augmentation du taux de sucre dans le sang,
- sucre dans l'urine,
- aggravation de l'état métabolique du diabète,
- constipation, diarrhée, gêne gastrique ou intestinale, troubles hépatiques qui peuvent s'accompagner d'un jaunissement de la peau ou des yeux,
- rythme cardiaque irrégulier,
- maux de tête,
- troubles du sommeil,
- humeur triste (dépression),
- taux faible de plaquettes sanguines (ce qui peut parfois entraîner des saignements ou des ecchymoses (bleus) sous la peau,
- sensations vertigineuses,

- fourmillements ou engourdissement,
- troubles de la vision.

Très rare

- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels qu'éruption cutanée, taches violacées à rougeâtres, fièvre (vascularite),
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés pour respirer ou avaler, sensations vertigineuses (réaction d'hypersensibilité),
- maladie sévère de la peau qui induit éruption, rougeur de la peau, formation de vésicules (ampoules) sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau (la peau qui pèle), fièvre (nécrolyse épidermique toxique),
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, affections musculaires, fièvre (lupus érythémateux),
- douleurs gastriques hautes sévères (pancréatite),
- difficultés pour respirer accompagnées de fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire incluant pneumopathie et œdème pulmonaire),
- fièvre, mal de gorge, infections plus fréquentes (agranulocytose),
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique),
- fièvre, mal de gorge ou aphtes buccaux dus à des infections (leucopénie),
- confusion, fatigue, contractures et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique).

Fréquence indéterminé

- faiblesse, hématomes et infections fréquentes (anémie aplasique),
- diminution importante du débit urinaire (signes possibles de troubles rénaux ou d'insuffisance rénale),
- baisse de la vision ou douleur dans les yeux dues à une pression oculaire élevée (signes possibles de glaucome aigu à l'angle fermé),
- éruption cutanée, rougeur cutanée, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau, fièvre (signes possibles de l'érythème polymorphe),
- spasmes musculaires,
- fièvre (pyrexie),
- faiblesse (asthénie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

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

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié