

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 dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à l'un des composants de NISIS,
- insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase,
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6),
- dans le traitement du post-infarctus récent, chez les patients présentant une créatininémie > 221 µmoles/L et une pression artérielle systolique < 100 mmHg.

Ce médicament est généralement déconseillé :

- en cas de sténose bilatérale rénale ou de sténose artérielle sur rein fonctionnellement unique ; 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 ; ceci survient notamment en cas d'association avec les diurétiques ;
- en cas d'association avec les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium et le lithium.
- au cours de l'allaitement.

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

Hypotension artérielle

Une hypotension symptomatique peut apparaître comme avec d'autres médicaments inhibant le système rénine-angiotensine après l'instauration du traitement chez des patients hypertendus 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 diminuant ou en arrêtant le diurétique trois jours avant de débiter le traitement par valsartan. Lors d'hypotension, placer le patient en position couchée et perfuser au besoin du soluté physiologique en IV. Le traitement par valsartan peut être repris, une fois la pression artérielle stabilisée.

Dans le traitement du post-infarctus récent, l'hypotension artérielle est l'un des événements indésirables avec l'altération de fonction rénale ayant conduit à une réduction de dose ou à un arrêt de traitement.

La fréquence des hypotensions artérielles augmente avec l'âge, en cas de diabète ou d'association à un autre traitement agissant également sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et peut dans certains cas nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (voir également au paragraphe *Hyperkaliémie* et, rubriques 4.2., 4.5., et 4.8.).

Insuffisance cardiaque congestive avec ou sans insuffisance rénale

Il existe, comme pour tous les autres médicaments antagonisant le système rénine-angiotensine-aldostérone, un risque d'hypotension artérielle brutale et d'insuffisance rénale parfois 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.

Hyperkaliémie

Toute prescription d'un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est susceptible de provoquer une hyperkaliémie. Ce risque, potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques, et/ou en cas d'association de plusieurs médicaments hyperkaliémisants et/ou lors de la survenue d'évènements intercurrents (voir également rubriques 4.5. et 5.1.).

Avant d'envisager une association de plusieurs médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone, il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque et l'existence d'alternatives éventuelles.

Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie à prendre en considération sont :

diabète, altération de la fonction rénale, âge (> 70 ans),

association avec un ou plusieurs autres médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou d'autres médicaments hyperkaliémisants et/ou de suppléments potassiques. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont en effet susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : sels de potassium, diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), anti-inflammatoires non stéroïdiens héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

évènements intercurrents, en particulier : déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique, altération de la fonction rénale, altération importante et soudaine de l'état général (par exemple lors de maladies infectieuses), souffrance et lyse cellulaire (par exemple : ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatismes étendus).

Chez le patient hypertendu, un contrôle rapproché du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé (cf. 4.5).

Dans le post-infarctus, la fréquence des hyperkaliémies augmente avec l'âge, en cas de diabète ou d'association avec un autre médicament agissant également sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et peut dans certains cas nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (voir également rubriques 4.2, 4.5. et 4.8.). D'autre part, le valsartan ne doit pas être utilisé en association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et l'association avec d'autres traitements hyperkaliémisants ne sera envisagée qu'après (ré)évaluation du rapport bénéfice/risque (voir rubriques 4.1, 4.2. et 5.1.).

Le suivi des patients dans le post-infarctus et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie et de la fonction rénale :

- avant l'instauration du traitement et une semaine après,
- de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement, puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois la première année et ensuite, tous les 6 mois OU lors de la survenue d'un évènement intercurrent.

Insuffisance rénale

Dans le traitement de l'hypertension artérielle, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une insuffisance rénale. En l'absence de données chez les sujets ayant une clairance de la créatinine ≤ 20 ml/min et/ou hémodialysés, l'utilisation de valsartan n'est pas recommandée.

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

Dans le traitement du post-infarctus récent, l'altération de fonction rénale est l'un des évènements indésirables avec l'hypotension artérielle ayant conduit à une réduction de dose ou à un arrêt de traitement.

La fréquence des altérations de fonction rénale augmente avec l'âge, en cas de diabète ou d'association à un autre traitement agissant également sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et peut dans certains cas nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (voir également paragraphe *Hyperkaliémie* et rubriques 4.2., 4.5. et 4.8.).

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 des voies biliaires (voir 5.2. Propriétés pharmacocinétiques). Une surveillance particulière devra être réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Anesthésie et intervention chirurgicale

Chez des patients traités par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, une hypotension peut survenir au cours d'une anesthésie ou d'une intervention chirurgicale, en raison d'un blocage du système rénine-angiotensine. Très rarement, l'hypotension peut être sévère et nécessiter le recours à un remplissage vasculaire et/ou à des substances vasopressives.

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).

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

Non modifié

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation ARAll est déconseillée pendant le 1 ^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAll 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 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 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 des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (cf. rubrique 5.3). En cas d'exposition au cours 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 (cf. rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

L'allaitement lors d'un traitement par valsartan est à éviter en raison du risque d'effets indésirables sur le nourrisson. On ne sait pas si le valsartan est excrété dans le lait maternel. Cependant, les études chez la rate ont montré des concentrations significatives de valsartan et de son métabolite actif dans le lait.

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 RENOUVELLEMENT 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 NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable 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 NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Ne pas prendre NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable dans les cas suivants :

- en cas d'allergie à l'un des constituants de ce médicament, ou si vous avez une maladie grave du foie et quand il existe un trouble neurologique associé,
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubrique grossesse),
- après un infarctus du myocarde en cas :
 - créatininémie (taux de créatinine dans le sang) > 221 µmol/l,
 - pression artérielle systolique < 100 mmHg.

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

- en association avec certains diurétiques épargneurs du potassium (spironolactone, éplérénone, amiloride, triamtérène), des sels de potassium ou du lithium (se reporter à la rubrique "prise ou utilisation d'autres médicaments"),
- en cas de rétrécissement des artères du rein,
- au cours de l'allaitement.

Prendre des précautions particulières avec NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable :

Mises en garde

Informez votre médecin ou votre pharmacien des allergies ainsi que des maladies que vous avez ou que vous avez eues, en particulier :

- maladie des reins : insuffisance rénale, hémodialyse ;
- maladie du cœur : cardiopathies ischémiques, insuffisance cardiaque congestive;
- diabète ;
- maladie du foie ;
- troubles de la circulation sanguine au niveau du cerveau ;
- hyperkaliémie (augmentation du taux de potassium dans le sang) ;
- hypotension artérielle.

Informez également votre médecin si vous avez présenté récemment des vomissements ou des diarrhées en quantité importante ou si vous prenez des médicaments tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et certains diurétiques également utilisés dans le traitement des suites d'un infarctus du myocarde (post-infarctus).

Lors de votre traitement, votre médecin sera amené à vous prescrire des contrôles périodiques des taux de potassium, de sodium, de créatinine et d'urée dans votre sang.

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 NISIS 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 section grossesse-allaitement).

Précautions d'emploi

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, informez votre médecin ou votre dentiste que vous prenez NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable. En effet, associé à certains médicaments anesthésiques, ce médicament peut provoquer une baisse de votre pression artérielle.

Votre traitement doit être pris régulièrement comme vous l'a prescrit votre médecin.

De plus, il est désormais reconnu que certains facteurs peuvent jouer un rôle néfaste sur la pression artérielle et participer ainsi à l'aggravation de l'hypertension, principalement le tabac, l'excès de poids, le diabète, un taux élevé de cholestérol et de triglycérides dans le sang, la consommation excessive de sel, de réglisse.

Si votre médecin a jugé nécessaire de réduire l'un de ces facteurs, vous devez rigoureusement suivre ses conseils et considérer cela comme un complément à votre traitement.

NISIS n'a jamais fait l'objet d'études chez l'enfant et l'adolescent.

NE LAISSEZ JAMAIS UN MEDICAMENT A LA PORTEE DES ENFANTS

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

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 NISIS 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. NISIS est contre-indiqué au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

Votre médecin vous demandera d'arrêter NISIS dès que vous savez que vous êtes enceinte.

Si vous débutez une grossesse pendant le traitement avec NISIS, vous devez informer et consulter votre médecin sans délai.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

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

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

Interaction avec d'autres médicaments

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable ?

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 NISIS 40 mg, comprimé pelliculé sécable?

Conditions de conservation et date de péremption

Non modifié

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

Non modifié