

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NISIS 80 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Valsartan..... 80,00 mg
pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Post-infarctus du myocarde récent

Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

La posologie initiale recommandée de NISIS est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximal est atteint en 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, il est possible d'augmenter la posologie à 160 mg et jusqu'à un maximum de 320 mg.

NISIS peut également être administré avec d'autres antihypertenseurs. L'association d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide diminuera encore davantage la pression artérielle chez ces patients.

Post-infarctus du myocarde récent

Chez les patients cliniquement stables, le traitement peut être débuté dès la douzième heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg deux fois par jour. Le traitement par valsartan sera ensuite augmenté à 40 mg, 80 mg puis 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose initiale est fournie par le comprimé sécable à 40 mg.

La dose maximale cible est de 160 mg deux fois par jour. En règle générale, il est recommandé que les patients atteignent une dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, et que la dose maximale cible de 160 mg deux fois par jour, soit atteinte dans un délai de trois mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la posologie sera envisagée.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple les agents thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les statines et les diurétiques. L'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'est pas recommandée (voir rubriques 4.1 et 5.1).

L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Insuffisance cardiaque

La posologie initiale recommandée de NISIS est de 40 mg deux fois par jour. La dose sera augmentée à 80 mg puis 160 mg deux fois par jour, par paliers d'au moins deux semaines, en fonction de la tolérance du patient. Une réduction de la dose de diurétiques administrés simultanément doit être envisagée. La posologie quotidienne maximale administrée au cours des essais cliniques est de 320 mg en doses fractionnées.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de valsartan est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Mode d'administration

NISIS peut être pris en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La posologie ne doit pas dépasser 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase. NISIS est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et les patients atteints de cholestase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients pédiatriques

NISIS n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie

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.

Déplétion sodée et/ou volumique

Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par NISIS 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 NISIS, en réduisant par exemple la dose de diurétiques.

Sténose de l'artère rénale

L'innocuité de NISIS n'a pas été établie chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique.

L'administration à court terme de NISIS à douze patients présentant une hypertension rénovasculaire secondaire à une sténose unilatérale de l'artère rénale n'a pas entraîné de modification significative de l'hémodynamique rénale, de la créatinine sérique ou de l'urée plasmatique. Cependant, d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont susceptibles de provoquer une augmentation de l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale. Un suivi de la fonction rénale est donc recommandé chez les patients traités par valsartan.

Transplantation rénale

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

Hyperaldostéronisme primaire

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

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

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

Altération de la fonction rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min. Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de NISIS chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de remplacer le traitement chez les patientes qui envisagent une grossesse par un antihypertenseur 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).

Post-infarctus du myocarde récent

L'association de captopril et de valsartan n'a pas montré de bénéfice clinique supplémentaire, mais a, au contraire, augmenté le risque d'événement indésirable par rapport au traitement par chacun de ces traitements individuellement (voir rubriques 4.2 et 5.1). Par conséquent, l'association de valsartan et d'un IEC est déconseillée.

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients en post-infarctus du myocarde. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de NISIS chez des patients après un infarctus du myocarde entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement par NISIS en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, la triple association d'un IEC, d'un bêtabloquant et de NISIS n'a pas montré de bénéfice clinique (voir rubrique 5.1). Cette association semble augmenter le risque d'événement indésirable. Elle est donc déconseillée.

La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'évaluation des patients ayant une insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de NISIS chez des patients ayant une insuffisance cardiaque entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies (voir rubrique 4.2).

Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine (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. Le valsartan étant un antagoniste de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation de NISIS soit associée à une altération de la fonction rénale.

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

Associations déconseillées

+ Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'IEC. 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.

+ 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.

Précaution d'emploi en cas d'utilisation concomitante

+ 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

Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS, cette association peut conduire à une augmentation du risque d'altération/aggravation de la fonction rénale et d'augmentation du potassium sérique. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient.

+ Autres

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.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'ARAI est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAI est contre-indiquée aux 2ème et 3ème 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 1er 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 ARAI au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAI 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 ARAI doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAI au cours des 2ème et 3ème 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 2ème 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 ARAI doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation d'étourdissements et de fatigue.

4.8. Effets indésirables

Au cours des études cliniques contrôlées chez des patients hypertendus, la fréquence globale des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes traités par le valsartan et ceux traités par le placebo et compatible avec la pharmacologie du valsartan. La fréquence des EI n'a pas semblé être liée à la dose ou à la durée du traitement et n'a également montré aucune association avec le sexe, l'âge ou la race.

Le tableau ci-dessous regroupe, par classe de système organe, les EI rapportés au cours des études cliniques, ceux observés depuis la mise sur le marché ainsi que les résultats biologiques.

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 ($< 1/10\ 000$), y compris des rapports isolés. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables ont été classés par ordre décroissant de gravité.

Aucune fréquence ne peut être appliquée aux EI rapportés après la mise sur le marché ni aux résultats biologiques. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence inconnue ».

- Hypertension

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires	
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Douleurs abdominales
Troubles hépato-biliaires	
Fréquence inconnue	Elévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence inconnue	Angioedème, éruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence inconnue	Myalgie

Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence inconnue	Insuffisance et atteinte rénales, élévation de la créatinine sérique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue

Le profil de la sécurité d'emploi observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque, diffère du profil de tolérance global observé chez les patients hypertendus. Ceci peut être lié à la maladie sous-jacente des patients. Le tableau ci-dessous énumère les EI qui se sont manifestés chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque :

- Post-infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence inconnue	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Fréquence inconnue	Hypersensibilité y compris maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hyperkaliémie
Fréquence inconnue	Augmentation du potassium sérique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation vertigineuse, sensation vertigineuse orthostatique
Peu fréquent	Syncope, céphalée
Affection de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, hypotension orthostatique
Fréquence inconnue	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausée, diarrhée
Troubles hépato-biliaires	
Fréquence inconnue	Elévations des valeurs de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Angioœdème
Fréquence inconnue	Eruption cutanée, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence inconnue	Myalgie

Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Atteinte et insuffisance rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine sérique
Fréquence inconnue	Augmentation de l'urée plasmatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue

4.9. Surdosage

Symptômes

Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un état de choc.

Traitement

Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes ; la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une correction de la volémie doit être entreprise.

Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, non associés, code ATC : C09CA03

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT1 pourrait stimuler le récepteur AT2 non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT2. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue.

Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux, dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ($p < 0,05$) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC ($p < 0,05$).

Hypertension

L'administration de NISIS à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximum est atteint en 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle.

L'interruption subite du traitement avec NISIS n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables.

Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min ; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée ($p < 0,001$) de 42 % (-24,2 µg/min ; IC 95 % : -40,4 % à -19,1 %) pour le valsartan et d'environ 3 % (-1,7 µg/min; IC 95 % : - 5,6 % à 14,9 %) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes.

L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min ; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2.

Post-infarctus du myocarde récent

L'étude VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) était une étude internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 14 703 patients présentant un infarctus aigu du myocarde, et des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive et/ou de signes de dysfonction ventriculaire systolique gauche (se manifestant par une fraction d'éjection ≤ 40 % à la ventriculographie isotopique ou ≤ 35 % à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste). Les patients étaient randomisés entre 12 heures et 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde pour recevoir du valsartan, du captopril ou une association de valsartan et de captopril. La durée moyenne du traitement a été de deux ans. Le critère principal d'évaluation était le délai avant mortalité, toutes causes confondues.

Le valsartan a été aussi efficace que le captopril sur la réduction de la « mortalité toutes causes confondues » après infarctus du myocarde. Le pourcentage de « mortalité toutes causes confondues » a été semblable dans l'ensemble des groupes de traitement : valsartan (19,9 %), captopril (19,5 %), et valsartan + captopril (19,3 %). L'association de valsartan et de captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au captopril administré seul. Il n'y a pas eu de différence entre le valsartan et le captopril sur la « mortalité toutes causes confondues » sur la base de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, des traitements initiaux ou de la pathologie sous-jacente. Le valsartan a également été efficace sur l'allongement du délai avant mortalité cardiovasculaire, la réduction de la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la récurrence d'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ressuscité et l'accident vasculaire cérébral non fatal (critère d'évaluation composite secondaire).

Le profil de tolérance du valsartan correspondait à l'évolution clinique des patients traités dans un contexte de post-infarctus du myocarde. En ce qui concerne la fonction rénale, un doublement de la créatinine sérique a été observé chez 4,2 % des patients traités par valsartan, chez 4,8 % de ceux traités par l'association valsartan + captopril et chez 3,4 % de ceux traités par captopril. On a rapporté des arrêts de traitements en raison de différents types de dysfonctionnement rénal chez 1,1 % des patients traités par valsartan, 1,3 % de ceux traités par valsartan + captopril et 0,8 % de ceux traités par captopril. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit comporter une exploration de leur fonction rénale.

Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité toutes causes confondues ou sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaires lorsque des bêtabloquants ont été administrés concomitamment à l'association valsartan-captopril, au valsartan seul ou au captopril seul. Quel que soit le traitement, la mortalité a été inférieure dans le groupe de patients traités par un bêtabloquant, ce qui suggère que le bénéfice connu des bêtabloquants dans cette population s'est maintenu pendant cette étude.

Insuffisance cardiaque

L'étude Val-HeFT était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant l'effet du valsartan par rapport à un placebo sur la morbidité et la mortalité chez 5 010 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %), III (36 %) ou IV (2 %) selon la classification NYHA, recevant les traitements standards et présentant une FEVG < 40 % et un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) > 2,9 cm/m². Les traitements à l'inclusion comportaient des IEC (93 %), des diurétiques (86 %), de la digoxine (67 %) et des bêtabloquants (36%). La durée moyenne du suivi a été de près de deux ans. La dose moyenne quotidienne de NISIS dans l'étude Val-HeFT a été de 254 mg. L'étude comportait deux critères principaux d'évaluation : la mortalité toutes causes confondues (délai jusqu'au décès) et le critère composite mortalité et morbidité liée à

l'insuffisance cardiaque (délai avant le premier événement morbide). Ce dernier critère a été défini comme suit : décès, mort subite ressuscitée, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou administration d'agents inotropiques ou vasodilatateurs pendant quatre heures ou plus, sans hospitalisation.

Le critère « mortalité toutes causes confondues » a été similaire ($p = \text{NS}$) dans les groupes valsartan (19,7 %) et placebo (19,4 %). Le bénéfice primaire a été une réduction de 27,5 % (IC à 95 % : 17 % à 37 %) du risque de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (13,9 % contre 18,5 %). Les résultats semblant favoriser le placebo (critère composite mortalité et morbidité de 21,9 % sous placebo contre 25,4 % sous valsartan) ont été observés chez les patients recevant la triple association IEC, bêtabloquant et valsartan.

Les bénéfices sur la morbidité ont été les plus importants dans un sous-groupe de patients ($n = 366$) ne recevant pas d'IEC. Dans ce sous-groupe de patients, on a observé une réduction significative de 33 % (IC à 95 % : -6 % à 58 %) de la mortalité toutes causes confondues sous valsartan par rapport au placebo (17,3 % valsartan contre 27,1 % placebo) ainsi qu'une réduction significative de 44 % du critère composite de risque de mortalité et de morbidité (24,9 % valsartan contre 42,5 % placebo).

Chez les patients recevant un IEC sans bêtabloquant, la mortalité toutes causes confondues a été similaire ($p = \text{NS}$) dans les groupes valsartan (21,8 %) et placebo (22,5 %). Le critère composite de risque de mortalité et de morbidité a été significativement réduit de 18,3 % (IC à 95 % : 8 % à 28 %) sous valsartan par rapport au placebo (31,0 % contre 36,3 %).

Dans la population globale de l'étude Val-HeFT, les patients traités par valsartan ont eu une amélioration significative, par rapport au placebo, de la classe fonctionnelle NYHA, ainsi que des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris la dyspnée, la fatigue, l'œdème et les râles. Les patients traités par valsartan avaient une meilleure qualité de vie que ceux traités par le placebo ainsi que l'attestait la différence entre les scores obtenus au questionnaire de qualité de vie Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life à l'entrée et à la sortie de l'étude. Par rapport aux patients sous placebo, une augmentation significative de la fraction d'éjection et une diminution significative du DTDVG entre l'inclusion et la fin de l'étude, ont été observées chez les patients sous valsartan.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques (C_{max}) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine.

Métabolisme

Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique.

Élimination

Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ($t_{1/2\alpha} < 1$ h et $t_{1/2\beta}$ d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures.

Chez les patients insuffisants cardiaques :

Le délai moyen pour atteindre le pic de concentration plasmatique et la demi-vie d'élimination du valsartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ont été semblables à ceux observés chez les volontaires sains. Les valeurs de l'AUC et de la C_{max} du valsartan augmentent de manière linéaire et sont presque proportionnelles à la dose sur l'éventail des doses cliniques (40 à 160 mg deux fois par jour).

Le rapport d'accumulation moyen est d'environ 1,7. La clairance apparente du valsartan après administration orale est d'environ 4,5 L/h. L'âge n'a pas d'influence sur la clairance apparente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque.

Populations particulières

Sujets âgés

Chez certaines personnes âgées, des concentrations sanguines du valsartan légèrement plus élevées que chez des sujets jeunes ont été constatées, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

Altération de la fonction rénale

On n'a constaté aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan, ce qui est attendu pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine > 10 ml/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de NISIS chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.2 et 4.4). Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, une élimination du valsartan par dialyse est peu probable.

Insuffisance hépatique

Environ 70 % de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante. Un doublement de l'exposition (AUC) a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. Cependant, aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de valsartan et la gravité du dysfonctionnement hépatique n'a été observée. NISIS n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de développement (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture (voir rubrique 4.6). Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base de mg/m² (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg).

Des doses identiques chez le moustiquon ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée et de la créatinine.

On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le moustiquon. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 30 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

56 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

90 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

14 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)

28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)

30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)

56 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)

84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)

90 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)

14 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)

28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)

30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)

56 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)

84 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)

90 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/PVDC/Aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BEAUFOR IPSEN PHARMA

24 RUE ERLANGER

75016 PARIS

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

- 356 937-3 : 14 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/ Aluminium)
- 356 939-6 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/ Aluminium)
- 372 290-0 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/ Aluminium)
- 356 940-4 : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/ Aluminium)
- 371 510-7 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 371 511-3 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 356 941-0 : 14 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/ Aluminium/PVC)
- 356 942-7 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)

- 372 291-7 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 356 943-3 : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 373 891-8 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 371 513-6 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Polyamide/Aluminium/PVC)
- 379 061-7 ou 34009 379 061 7 3 : 14 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 379 062-3 ou 34009 379 062 3 4 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 379 064-6 ou 34009 379 064 6 3 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 379 065-2 ou 34009 379 065 2 4 : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 379 066-9 ou 34009 379 066 9 2 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)
- 379 067-5 ou 34009 379 067 5 3 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NISIS 80 mg, comprimé pelliculé

Valsartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Valsartan..... 80,00 mg
pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîtes de 14, 28, 30, 56, 84 et 90 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Lire attentivement la notice avant utilisation.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

Sans objet.

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

Titulaire

BEAUFOR IPSEN PHARMA
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

Exploitant

BEAUFOR IPSEN PHARMA
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

Fabricant

NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH
OFLINGER STRASSE 44
79664 WEHR
ALLEMAGNE

ou

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
26, RUE DE LA CHAPELLE
68330 HUNINGUE

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NISIS 80 mg, comprimé pelliculé

Valsartan

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

Titulaire

BEAUFOUR IPSEN PHARMA

Exploitant

BEAUFOUR IPSEN PHARMA

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

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

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

NISIS 80 mg, comprimé pelliculé

Valsartan

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que NISIS 80 mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NISIS 80 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre NISIS 80 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NISIS 80 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE NISIS 80 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

NISIS 80 mg, comprimé pelliculé appartient à la famille des antagonistes de l'angiotensine II qui aident à contrôler l'hypertension artérielle. L'angiotensine II est une substance présente dans l'organisme, qui stimule la contraction des vaisseaux sanguins, ce qui conduit à une augmentation de la pression artérielle. NISIS 80 mg, comprimé pelliculé agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II. Ceci entraîne un relâchement des vaisseaux sanguins et une diminution de la pression artérielle.

Indications thérapeutiques

NISIS 80 mg, comprimé pelliculé, **peut être utilisé pour trois affections différentes :**

- **pour traiter l'hypertension artérielle.** L'hypertension artérielle augmente l'effort fourni par le cœur et les artères. En l'absence de traitement, l'hypertension peut endommager les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. L'hypertension artérielle augmente le risque de crise cardiaque. Le fait d'abaisser votre pression artérielle jusqu'à un niveau normal permet de diminuer le risque d'apparition de ces pathologies.
- **pour le traitement de patients ayant récemment subi une crise cardiaque** (infarctus du myocarde). « Récemment » signifie ici entre 12 heures et 10 jours.
- **pour traiter les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique.** NISIS est utilisé quand les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (une autre famille de médicaments pour traiter l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés. NISIS peut également être utilisé en plus des IEC lorsque les bêtabloquants (un autre médicament pour l'insuffisance cardiaque) ne peuvent pas être utilisés. L'insuffisance cardiaque comporte les symptômes suivants : souffle court et gonflement des pieds et des jambes par accumulation de liquide. Elle survient lorsque le muscle cardiaque ne parvient pas à pomper suffisamment de sang pour fournir la quantité de sang nécessaire à l'organisme.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE NISIS 80 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais NISIS 80 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au valsartan ou à l'un des autres composants contenus dans NISIS
- si vous avez une maladie grave du foie
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois (il est également préférable d'éviter de prendre NISIS en début de grossesse - voir la rubrique Grossesse et allaitement).

Ne pas prendre NISIS 80 mg, comprimé pelliculé si l'une de ces situations s'applique à vous.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec NISIS 80 mg, comprimé pelliculé :

- si vous avez une maladie du foie
- si vous avez une maladie rénale sévère ou si vous êtes dialysé
- si vous souffrez d'un rétrécissement des artères du rein
- si vous avez récemment subi une transplantation rénale (vous avez reçu un nouveau rein)
- si vous êtes traité après avoir subi une crise cardiaque ou pour une insuffisance cardiaque. Votre médecin doit, dans ce cas, vérifier votre fonction rénale
- si vous avez une maladie cardiaque sévère en dehors d'une insuffisance cardiaque ou des suites d'une crise cardiaque
- si vous prenez des médicaments qui augmentent la quantité de potassium dans le sang ; y compris les suppléments potassiques ou des sels de potassium, des médicaments épargneurs du potassium ou encore de l'héparine. Il peut être nécessaire de vérifier régulièrement la quantité de potassium dans votre sang
- 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 NISIS 80 mg, comprimé pelliculé est déconseillée si vous êtes dans ce cas
- si vous avez perdu une grande quantité de liquide (déshydratation) à la suite d'une diarrhée, de vomissements ou de la prise de fortes doses de diurétiques (qui servent à éliminer l'eau en excès dans votre organisme)
- l'utilisation de NISIS 80 mg, comprimé pelliculé 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. NISIS 80 mg, comprimé pelliculé 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 grossesse (voir rubrique Grossesse et allaitement)

Si l'une de ces situations s'applique à vous, veuillez en informer votre médecin avant de prendre NISIS.

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 NISIS 80 mg, comprimé pelliculé 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 s'applique aux médicaments obtenus avec ou sans ordonnance, notamment :

- **d'autres médicaments qui diminuent la pression artérielle**, particulièrement les diurétiques.
- **les médicaments qui augmentent la quantité de potassium** dans le sang ; y compris les suppléments potassiques ou les sels de potassium, les médicaments épargneurs du potassium ou encore l'héparine
- **certains types d'antalgiques** connus sous le nom d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- **le lithium**, un médicament utilisé pour traiter certaines maladies psychiatriques

De plus,

- si vous êtes **traité suite à une crise cardiaque**, il est déconseillé d'associer NISIS 80 mg, comprimé pelliculé à des **IEC** (un traitement de la crise cardiaque)
- si vous êtes **traité pour une insuffisance cardiaque**, la triple combinaison de NISIS 80 mg, comprimé pelliculé avec des **IEC** et des **bêta-bloquants** (médicament de l'insuffisance cardiaque) est déconseillée.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre NISIS 80 mg, comprimé pelliculé avec ou sans aliments.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

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

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre NISIS 80 mg, comprimé pelliculé avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de NISIS 80 mg, comprimé pelliculé. NISIS 80 mg, comprimé pelliculé 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.

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de commencer l'allaitement. NISIS 80 mg, comprimé pelliculé est déconseillé chez les femmes qui allaitent. Votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est nouveau-né ou prématuré.

Sportifs

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des outils ou des machines ou d'effectuer toute autre activité nécessitant de la concentration, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à NISIS 80 mg, comprimé pelliculé. Comme avec beaucoup d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, NISIS 80 mg, comprimé pelliculé peut, dans de rares cas, entraîner des sensations vertigineuses et affecter la capacité à se concentrer.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de NISIS 80 mg, comprimé pelliculé :

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE NISIS 80 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

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

Posologie

Respectez toujours les indications de votre médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats et réduire le risque d'effets indésirables. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Les personnes souffrant d'hypertension artérielle ne remarquent souvent aucun signe de la présence de cette maladie.

De nombreuses personnes peuvent se sentir plutôt normales. C'est pourquoi il est d'autant plus important que vous respectiez les rendez-vous avec le médecin, même si vous vous sentez bien.

Hypertension artérielle : La dose habituelle est de 80 mg par jour. Dans certains cas, votre médecin peut prescrire des doses plus fortes (ex. 160 mg ou 320 mg). Il pourrait également associer NISIS 80 mg, comprimé pelliculé à un autre médicament (ex. un diurétique).

Après une crise cardiaque récente : Après une crise cardiaque, le traitement est généralement débuté dès la 12^{ème} heure, généralement à la dose faible de 20 mg, deux fois par jour. Vous obtenez une dose de 20 mg en divisant le comprimé de 40 mg. Votre médecin augmentera progressivement cette dose au cours des semaines suivantes jusqu'à une dose maximale de 160 mg, deux fois par jour. La dose finale dépend de votre tolérance individuelle.

NISIS 80 mg, comprimé pelliculé peut être donné avec un autre traitement de la crise cardiaque et votre médecin décidera quel traitement est approprié dans votre cas.

Insuffisance cardiaque : Le traitement débute généralement par 40 mg, deux fois par jour. Votre médecin augmentera progressivement cette dose au cours des semaines suivantes jusqu'à une dose maximale de 160 mg, deux fois par jour. La dose finale dépend de votre tolérance individuelle. NISIS 80 mg, comprimé pelliculé peut être donné avec un autre traitement de l'insuffisance cardiaque et votre médecin décidera quel traitement est approprié dans votre cas.

Mode d'administration

Voie orale

Vous pouvez prendre NISIS 80 mg, comprimé pelliculé avec ou sans aliments. Prenez NISIS 80 mg, comprimé pelliculé avec un verre d'eau.

Fréquence d'administration

Prenez NISIS 80 mg, comprimé pelliculé à peu près au même moment tous les jours.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de NISIS 80 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

Si vous avez des sensations vertigineuses sévères et/ou des évanouissements, allongez-vous et consultez immédiatement votre médecin. Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés, consultez votre médecin, votre pharmacien ou l'hôpital.

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

Si vous oubliez de prendre NISIS 80 mg, comprimé pelliculé

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Toutefois, ne prenez pas la dose oubliée si le moment de votre prochaine prise est proche.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre NISIS 80 mg, comprimé pelliculé :

L'arrêt de votre traitement par NISIS 80 mg, comprimé pelliculé peut entraîner une aggravation de votre maladie. N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, NISIS 80 mg, comprimé pelliculé 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
- Inconnu : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Certains symptômes nécessitent une prise en charge médicale immédiate :

En cas de symptômes d'angioœdème, tels que

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

Si vous présentez l'un de ces symptômes, consultez un médecin immédiatement.

Autres effets indésirables :

Fréquent :

- sensations vertigineuses, sensations vertigineuses orthostatiques
- pression artérielle basse accompagnée de symptômes tels que des sensations vertigineuses
- fonction rénale diminuée (signes d'une atteinte rénale)

Peu fréquent :

- réaction allergique avec symptômes tels que : éruption cutanée, démangeaison, sensations vertigineuses, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (signes d'angioœdème)
- perte de connaissance soudaine
- sensation de vertige
- importante diminution de la fonction rénale (signes d'insuffisance rénale aiguë)
- spasmes musculaires, anomalies du rythme cardiaque (signes d'hyperkaliémie)
- essoufflement, difficulté à respirer en position allongée, gonflement des pieds ou des jambes (signes d'insuffisance cardiaque)
- céphalée
- toux
- douleurs abdominales
- nausée
- diarrhée
- fatigue
- faiblesse

Fréquence inconnue

- éruption cutanée, démangeaisons, accompagnées de certains des signes ou symptômes suivants : fièvre, douleur articulaire, douleur musculaire, gonflement des ganglions lymphatiques, et/ou symptômes grippaux (signes de la maladie sérique)
- taches violacées à rougeâtres, démangeaisons, fièvre (signes d'inflammation des vaisseaux sanguins également connue sous le nom de vascularite)
- saignements ou ecchymoses inhabituels (signes de thrombocytopénie)
- douleurs musculaires (myalgie)
- fièvre, mal de gorge ou aphtes causés par des infections (symptômes d'un taux faible de globules blancs, également appelé neutropénie)
- diminution du taux d'hémoglobine et du taux de globules rouges dans le sang (ce qui peut, dans des cas sévères, entraîner une anémie)
- augmentation du taux de potassium dans le sang (qui peut, dans des cas sévères, provoquer des spasmes musculaires, ou une anomalie du rythme cardiaque)
- augmentation des valeurs de la fonction hépatique (qui peut indiquer une atteinte hépatique) y compris une augmentation du taux de bilirubine dans le sang (qui peut, dans des cas sévères, provoquer un jaunissement de la peau et des yeux)
- augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinine sérique (qui peut indiquer une fonction rénale anormale)

La fréquence de certains effets secondaires peut varier selon votre affection. Ainsi, les effets secondaires tels que des étourdissements et une diminution de la fonction rénale ont été moins fréquemment observés chez les patients traités ayant une hypertension artérielle que chez les patients traités pour insuffisance cardiaque ou après une crise cardiaque récente.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NISIS 80 mg, comprimé pelliculé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas prendre NISIS 80 mg, comprimé pelliculé après la date de péremption figurant sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

Ne pas utiliser si vous remarquez que la boîte est endommagée ou présente des signes d'altération.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient NISIS 80 mg, comprimé pelliculé ?

La substance active est :

Valsartan..... 80,00 mg
pour un comprimé pelliculé.

Les autres composants sont :

Cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 8000, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que NISIS 80 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme d'un comprimé pelliculé, boîtes de 14, 28, 30, 56, 84 et 90.

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

BEAUFOUR IPSEN PHARMA
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

Exploitant

BEAUFOUR IPSEN PHARMA
24 RUE ERLANGER
75016 PARIS

Fabricant

NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH
OFLINGER STRASSE 44
79664 WEHR
ALLEMAGNE

ou

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
26, RUE DE LA CHAPELLE
68330 HUNINGUE

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

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.