

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

NISISCO, association à dose fixe, est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

La posologie recommandée de NISISCO 160 mg/12,5 mg est un comprimé pelliculé une fois par jour. Une titration de la dose de chaque composant est recommandée. Dans chaque cas, l'augmentation de la dose d'un composant à la dose immédiatement supérieure doit être surveillée afin de réduire le risque d'hypotension et d'autres effets indésirables.

Lorsque cela est cliniquement approprié, un passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le valsartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie, à condition que la séquence de titration recommandée de la dose de chaque composant soit suivie.

La réponse clinique à NISISCO doit être évaluée après le début du traitement et si la pression artérielle n'est toujours pas contrôlée, la dose peut être augmentée en augmentant l'un des composants jusqu'à une posologie maximale de 320 mg/25 mg.

L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines.

Chez la plupart des patients, l'effet maximal est observé en l'espace de 4 semaines. Cependant, chez certains patients un traitement de 4 à 8 semaines peut être nécessaire. Ceci doit être pris en compte lors de la titration de la dose.

###### Mode d'administration

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

###### Populations particulières

###### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  ml/min). Du fait du composant hydrochlorothiazide, NISISCO est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

###### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg (voir rubrique 4.4). NISISCO est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

## Sujets âgés

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

## Patients pédiatriques

NISISCO 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 au valsartan, à l'hydrochlorothiazide, aux autres produits dérivés des sulfamides ou à l'un des excipients ;
- Deuxième et troisième trimestres de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase ;
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), anurie ;
- Hypokaliémie réfractaire, hyponatrémie, hypercalcémie et hyperuricémie symptomatique.

### 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. 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  $\geq 30$  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).

### 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.

## **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 IEC, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques).

### + **Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)**

Diminution possible de la réponse aux amines pressives, mais 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.

### + **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 associés à une perte de potassium et une hypokaliémie (par exemple diurétiques kaliurétiques, corticoïdes, laxatifs, ACTH, amphotéricine, carbénoxolone, pénicilline G, acide salicylique et dérivés)**

Une surveillance de la kaliémie est recommandée si ces médicaments doivent être prescrits avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide. Ces médicaments peuvent potentialiser l'effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique (voir rubrique 4.4).

### + **Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointe : antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol), autres (par exemple bepridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, kétansérine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacine, terfénaire, vincamine IV)**

Du fait du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide devrait être administré avec précaution en association avec des médicaments qui pourraient entraîner des torsades de pointe.

### + **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.

### + **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.

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent affecter 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 (probenécide, 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 probenécide 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 (par exemple atropine, bipéridène)**

Les agents anticholinergiques 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.

+ **Amantadine**

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

+ **Résines de cholestyramine et colestipol**

L'absorption des diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions.

+ **Agents cytotoxiques (par exemple cyclophosphamide, méthotrexate)**

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

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

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, potentialisent l'action des 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, anesthésiques et sédatifs**

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

+ **Méthylidopa**

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

+ **Carbamazépine**

Les patients recevant de façon concomitante de l'hydrochlorothiazide et de la carbamazépine peuvent développer une hyponatrémie. Ces patients doivent donc être avertis de la possibilité de réactions d'hyponatrémie et être surveillés en conséquence.

+ **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'ARAI est déconseillée pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
--



**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	Elévation 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
------------------------	-----------------------------------

**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

**Affections du système immunitaire**

Très rare Réactions d'hypersensibilité

**Affections psychiatriques**

Rare Dépression, troubles du sommeil

**Affections du système nerveux**

Rare Céphalée

**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

Très rare Pancréatite

**Affections hépatobiliaires**

Rare Cholestase intrahépatique ou ictère

**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

**Affections des organes de reproduction et du sein**

Fréquent Impuissance

## 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. De plus, les signes et symptômes suivants peuvent survenir du fait du surdosage du composant hydrochlorothiazide : nausées, somnolence, hypovolémie et déséquilibres électrolytiques accompagnés d'arythmies cardiaques et de spasmes musculaires.

### 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 supplémentation hydrosodée doit être administrée rapidement.

Le valsartan ne peut pas être éliminé par hémodialyse en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, valsartan et diurétiques ; code ATC : C09D A03.**

#### Valsartan/hydrochlorothiazide

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 12,5 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) par rapport à l'hydrochlorothiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA < 140/90 mmHg ou réduction de la PAS  $\geq$  20 mmHg ou réduction de la PAD  $\geq$  10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (50 %) qu'avec l'hydrochlorothiazide 25 mg (25 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre comparateur actif menée chez des patients qui n'étaient pas suffisamment contrôlés par le valsartan 160 mg, des diminutions significativement plus importantes de la pression artérielle moyenne systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) par rapport au valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). La différence dans les réductions de la PA entre les doses 160/25 mg et 160/12,5 mg a également atteint la significativité statistique. De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68 %) et 160/12,5 mg (62 %) qu'avec le valsartan 160 mg (49 %).

Dans une étude en double aveugle randomisée contrôlée contre placebo à plan factoriel menée pour comparer différents dosages de l'association valsartan/hydrochlorothiazide par rapport à chacun des composants individuels, des réductions moyennes significativement plus importantes de la PA systolique et diastolique ont été observées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) et 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) par rapport au placebo (1,9/4,1 mmHg) et aux monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) et valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). De plus, le pourcentage de patients présentant une réponse tensionnelle (PA diastolique < 90 mmHg ou réduction  $\geq$  10 mmHg) a été significativement plus élevé avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81 %) et valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5 mg (76 %) qu'avec le placebo (29 %) et les monothérapies respectives, c'est-à-dire hydrochlorothiazide 12,5 mg (41 %), hydrochlorothiazide 25 mg (54 %) et valsartan 160 mg (59 %).

Des diminutions dose-dépendantes de la kaliémie ont été observées dans les études cliniques contrôlées menées avec le valsartan plus hydrochlorothiazide. Les réductions de la kaliémie ont été plus fréquentes chez les patients recevant 25 mg d'hydrochlorothiazide que chez ceux qui recevaient la dose de 12,5 mg. Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide, l'effet hypokaliémant de l'hydrochlorothiazide a été atténué par l'effet d'épargne potassique du valsartan.

Les effets bénéfiques supplémentaires du valsartan en association avec l'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires sont actuellement inconnus.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un traitement au long cours par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

### Valsartan

Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT<sub>1</sub>, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT<sub>1</sub> pourrait stimuler le récepteur AT<sub>2</sub> non bloqué, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT<sub>1</sub>. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT<sub>1</sub> n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT<sub>1</sub> est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT<sub>2</sub>. 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 ( $p < 0,05$ ).

L'administration de valsartan 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, la réduction maximale de la pression artérielle avec toute dose est généralement obtenue en 2 à 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 valsartan 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.

### Hydrochlorothiazide

Le tube contourné distal du rein est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Il a été démontré qu'un récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal est le site de liaison principal pour l'action diurétique des thiazidiques et l'inhibition du transport du NaCl dans les tubes contournés distaux. On pense que le mode d'action des thiazidiques est l'inhibition du cotransporteur du Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, peut-être par compétition pour le site Cl<sup>-</sup>, ce qui affecte ainsi les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités sensiblement égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique (ARP), de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire et une diminution du potassium sérique. L'angiotensine II étant responsable du lien rénine-aldostérone, la diminution de la kaliémie est moins prononcée en cas de co-administration de valsartan que celle qui est observée avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Valsartan/hydrochlorothiazide

La disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée d'environ 30 % en cas de co-administration avec le valsartan. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide ne modifie pas significativement la cinétique du valsartan. Cette interaction observée n'a pas d'effet sur l'administration du valsartan et de l'hydrochlorothiazide en association, puisque les études cliniques contrôlées ont montré un effet antihypertenseur net, supérieur à celui obtenu avec une des deux substances actives administrées en monothérapie ou avec le placebo.

### Valsartan

#### **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.

#### **Biotransformation**

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.

#### **Elimination**

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.

### Hydrochlorothiazide

#### **Absorption**

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement ( $T_{max}$  d'environ 2 heures), les caractéristiques d'absorption étant comparables pour les formulations en suspension et en comprimé. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 60 % à 80 %. Il a été rapporté que l'administration avec un repas peut augmenter ou diminuer la disponibilité systémique de l'hydrochlorothiazide par rapport à l'administration à jeun. L'amplitude de ces effets est faible et a peu de signification clinique. L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée après des administrations répétées et l'accumulation est minime lorsque le médicament est pris une fois par jour.

#### **Distribution**

La cinétique de distribution et d'élimination est généralement décrite par une fonction de décroissance bi-exponentielle. Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg.

L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %), essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant environ 1,8 fois la concentration plasmatique.

#### **Elimination**

Pour l'hydrochlorothiazide, plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux. La demi-vie terminale est de 6 à 15 heures.

## **Populations particulières**

### ***Sujets âgés***

Chez certaines personnes âgées, une exposition sanguine au valsartan légèrement plus élevée que chez des sujets jeunes a été constatée, sans toutefois que cela ait une signification clinique.

Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

### ***Insuffisance rénale***

A la posologie recommandée de NISISCO, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 ml/min.

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de NISISCO chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/ml) et chez les patients sous dialyse. Le valsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques et il ne peut pas être éliminé par dialyse, tandis que l'hydrochlorothiazide est dialysable.

La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux. Comme il peut être attendu pour un composé éliminé presque exclusivement par voie rénale, la fonction rénale a un effet notable sur la cinétique de l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.3).

### ***Insuffisance hépatique***

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 6) à modérée (n = 5), l'exposition au valsartan a été multipliée par 2 environ par rapport à des volontaires sains.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du valsartan chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (voir rubrique 4.3). La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas significativement modifiée en cas d'hépatopathie.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

La toxicité potentielle de l'association valsartan/hydrochlorothiazide après administration orale a été étudiée chez le rat et le mouton dans des études durant jusqu'à six mois. Il n'a pas été observé de données excluant l'utilisation de doses thérapeutiques chez l'homme.

Il est très probable que les modifications produites par l'association dans les études de toxicité chronique ont été causées par le composant valsartan. L'organe cible des toxicités a été le rein, la réaction étant plus prononcée chez le mouton que chez le rat. L'association a provoqué des lésions rénales (néphropathie avec basophilie tubulaire, augmentation de l'urémie, de la créatininémie et de la kaliémie, augmentation du volume mictionnel et des électrolytes urinaires à partir de 30 mg/kg/jour de valsartan + 9 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide chez le rat et de 10 mg/kg/jour + 3 mg/kg/jour chez le mouton, probablement du fait d'une altération de l'hémodynamique rénale. Chez le rat, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) sur une base mg/m<sup>2</sup>. Chez le mouton, elles représentent respectivement 0,3 et 1,2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

L'administration de doses élevées de l'association valsartan/hydrochlorothiazide a entraîné une diminution des indices érythrocytaires (numération érythrocytaire, hémoglobine, hématocrite, à partir des doses de 100 + 31 mg/kg/jour chez le rat et 30 + 9 mg/kg/jour chez le mouton). Chez le rat, ces doses représentent respectivement 3,0 et 12 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. Chez le mouton, elles représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

Des lésions de la muqueuse gastrique ont été observées chez le mouton (à partir de 30 + 9 mg/kg/jour). Dans le rein, l'association a également provoqué une hyperplasie des artéoles afférentes (à la dose de 600 + 188 mg/kg/jour chez le rat et à partir de 30 + 9 mg/kg/jour chez le mouton). Chez le mouton, ces doses représentent respectivement 0,9 et 3,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. Chez le rat, elles représentent respectivement 18 et 73 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de valsartan et d'hydrochlorothiazide sur une base mg/m<sup>2</sup>. (Les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour de valsartan en association avec 25 mg/jour d'hydrochlorothiazide chez un patient de 60 kg).

Les effets mentionnés ci-dessus semblent être dus aux effets pharmacologiques du valsartan à doses élevées (blocage de l'inhibition par l'angiotensine II de la libération de rénine, avec stimulation des cellules productrices de rénine) et ils surviennent également avec les IEC. Ces données ne semblent pas pertinentes en cas d'administration de doses thérapeutiques de valsartan chez l'homme.

Il n'a pas été mené d'études de mutagénicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse avec l'association valsartan-hydrochlorothiazide car il n'a pas été mis en évidence d'interactions entre les deux substances. Cependant, ces études ont été conduites séparément avec le valsartan et l'hydrochlorothiazide et elles n'ont pas révélé de signes de mutagénicité, cassures chromosomiques ou cancérogenèse.

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/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Des résultats comparables ont été observés avec l'association valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin. Les études de développement embryo-fœtal (segment II) menées avec le valsartan/hydrochlorothiazide chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité, mais une foetotoxicité associée à la toxicité maternelle a été observée.

## **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 MARCHÉ**

Non modifié.

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

Non modifié.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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**

Non modifié.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié.

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Sans objet.

**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**

Sans objet.

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

Non modifié.

**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**

Non modifié.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**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**

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

**NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé**  
**Valsartan/Hydrochlorothiazide**

#### 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 NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

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

##### Classe pharmacothérapeutique

NISISCO, comprimé pelliculé, contient deux substances actives appelées valsartan et hydrochlorothiazide. Ces deux substances aident à contrôler la pression artérielle élevée (hypertension).

**Le valsartan** 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. Le valsartan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II. Ceci entraîne un relâchement des vaisseaux sanguins et une diminution de la pression artérielle.

**L'hydrochlorothiazide** appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

##### Indications thérapeutiques

NISISCO est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle qui n'est pas suffisamment contrôlée par une des substances administrée seule.

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.

#### **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

Sans objet.

## 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 ;
- si vous avez une maladie rénale sévère ;
- si vous avez des difficultés pour uriner ;
- 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 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 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 graisses ;
- 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 ;
- ce médicament peut augmenter la sensibilité de la peau au soleil.

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 affectent ou peuvent être affectés par le taux sanguin de potassium, tels que la digoxine, un médicament utilisé pour réguler le rythme cardiaque, certains médicaments neuroleptiques ;

- les médicaments qui peuvent augmenter la quantité de potassium dans votre sang, tels que les suppléments potassiques, les substituts de sel contenant du potassium, les médicaments épargneurs de potassium, l'héparine ;
- les médicaments qui peuvent diminuer la quantité de potassium dans votre sang, tels que les corticoïdes, certains laxatifs ;
- les diurétiques, les médicaments utilisés pour traiter la goutte tels que l'allopurinol, la vitamine D thérapeutique et les suppléments de calcium, les médicaments utilisés pour traiter le diabète (antidiabétiques oraux ou insulines) ;
- les autres médicaments qui font baisser la pression artérielle, tels que les bêta-bloquants ou la méthildopa, ou les médicaments qui resserrent les vaisseaux sanguins ou stimulent le cœur, tels que la noradrénaline ou l'adrénaline ;
- les médicaments qui augmentent le taux de sucre dans le sang, tels que le diazoxide ;
- les médicaments anticancéreux tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide ;
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur (antalgiques) ;
- les médicaments utilisés pour traiter l'arthrite ;
- les médicaments destinés à détendre les muscles (myorelaxants) tels que la tubocurarine ;
- les médicaments anti-cholinergiques tels que l'atropine ou le bipéridène ;
- l'amantadine (un médicament utilisé en prévention de la grippe) ;
- la cholestyramine et le colestipol (des médicaments utilisés pour traiter l'hyperlipidémie [taux de graisses élevé dans le sang]) ;
- la ciclosporine, un médicament utilisé pour empêcher le rejet de l'organe après une transplantation ;
- certains antibiotiques (tétracyclines), anesthésiques et sédatifs ;
- la carbamazépine, un médicament utilisé pour traiter les états épileptiques.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

##### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre NISISCO avec ou sans aliments.

Évitez de consommer de l'alcool avant d'avoir parlé à votre médecin. L'alcool peut provoquer une diminution plus importante de votre pression artérielle et/ou augmenter le risque de vertiges ou d'évanouissement.

#### *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 NISISCO 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 NISISCO. 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.

##### **Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point de commencer l'allaitement.**

NISISCO est déconseillé chez les femmes qui allaitent. Votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un 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 NISISCO. Comme avec beaucoup d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, NISISCO 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 NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé :

Sans objet.

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

#### Instructions pour un bon usage

Prenez toujours NISISCO comme votre médecin vous l'a indiqué 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.

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

Votre médecin vous dira combien de comprimés de NISISCO vous devez prendre. En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus élevée ou plus faible.

- La dose habituelle de NISISCO est un comprimé par jour.
- Vous ne devez pas modifier la dose ou arrêter de prendre les comprimés sans l'avis de votre médecin.
- Ce médicament doit être pris à la même heure chaque jour, en général le matin.
- Vous pouvez prendre NISISCO avec ou sans aliments.
- Avalez le comprimé avec un verre d'eau.

#### Symptômes et instructions en cas de surdosage

### Si vous avez pris plus de NISISCO 160 mg/12,5 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 NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé :

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.

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

#### Risque de syndrome de sevrage

### Si vous arrêtez de prendre NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé :

L'arrêt de votre traitement par NISISCO peut entraîner une aggravation de votre hypertension. 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, NISISCO 160 mg/12,5 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
- 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'angioedème, tels que :

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

**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 (accompagné parfois de nausées, de fatigue, de confusion, de malaise et de convulsions),
- 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),
- 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.

#### Hydrochlorothiazide

##### *Fréquent*

- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons ou autres types d'éruptions,
- diminution de l'appétit,
- nausées et vomissements légers,
- évanouissements, évanouissement en passant en position debout,
- impuissance.

##### *Rare*

- gonflement et formation d'ampoules sur la peau (due à une plus grande sensibilité au soleil),
- constipation, gêne gastrique ou intestinale, troubles hépatiques (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).

##### *Très rare*

- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels qu'éruption cutanée, taches violacées à rougeâtres, fièvre,
- démangeaisons ou 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,
- éruption sur le visage associée à des douleurs articulaires,
- troubles musculaires,
- fièvre (lupus érythémateux cutané),
- douleurs gastriques hautes sévères, manque ou taux faible des différentes cellules sanguines,
- réactions allergiques sévères,
- difficultés pour respirer,
- infection pulmonaire, essoufflement.

**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 NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?**

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

#### *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

Que contient NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ?

**La substance active est :**

Non modifié.

**Les autres composants sont :**

Non modifié.

### Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que NISISCO 160 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

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.

### 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.