

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés

Comprimé rond, biconvexe, rose clair, portant l'inscription « IL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale, biconvexe, rouge clair, portant l'inscription « IU » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Rasilez est de 150 mg une fois par jour. Chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg une fois par jour.

L'effet antihypertenseur est notable dans les deux semaines (85 à 90 %) suivant l'initiation du traitement avec une dose de 150 mg une fois par jour.

Rasilez peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs à l'exception de l'utilisation en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance

rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'aliskiren n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Patients âgés de 65 ans et plus

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

Population pédiatrique

Rasilez est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans. Rasilez ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans en raison de problèmes de sécurité liés au risque de surexposition à l'aliskiren (voir rubriques 4.3, 4.4, 5.2, et 5.3). La sécurité et l'efficacité de Rasilez chez les enfants âgés de 6 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. L'utilisation de Rasilez n'est pas recommandée dans cette population.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Rasilez doit être pris une fois par jour, toujours au cours ou toujours en dehors des repas, de préférence à la même heure chaque jour. Les patients doivent établir un horaire quotidien approprié pour la prise du médicament et maintenir cette prise constante dans le temps par rapport au repas. La prise concomitante de jus de fruits et/ou de boissons contenant des extraits de plantes (y compris des tisanes) doit être évitée (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'angioœdèmes avec l'aliskiren.
- Angioœdème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la
- ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs de la glycoprotéine P (gp-P) très puissants, ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).
- L'usage concomitant de Rasilez et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Enfants de la naissance à moins de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.3).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

En cas de diarrhée sévère et persistante, le traitement par Rasilez doit être arrêté (voir rubrique 4.8).

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque

congestive sévère (classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association [NYHA]) (voir rubrique 5.1).

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque traités par le furosémide ou le torasémide (voir rubrique 4.5).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie, et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des sujets prédisposés, en particulier lors de l'association de médicaments agissant sur ce système (voir rubrique 5.1). Le double blocage du SRAA par l'association d'aliskiren avec un IEC ou un ARAII n'est donc pas recommandé. Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Risque d'hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'initiation du traitement par l'aliskiren dans les cas suivants :

- Patients avec une déplétion volémique marquée ou patients avec une déplétion sodée (ex. ceux recevant de fortes doses de diurétiques) ou
- Utilisation concomitante d'aliskiren avec d'autres substances agissant sur le SRAA.

Les déplétions sodée ou volémique doivent être corrigées avant l'administration de Rasilez, ou alors le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite.

Insuffisance rénale

Au cours des études cliniques, l'aliskiren n'a pas été étudié chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère (créatinine sérique $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ou $1,70 \text{ mg/dl}$ chez les femmes et $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ ou $2,00 \text{ mg/dl}$ chez les hommes, et/ou DFG estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré en présence de conditions prédisposant à une dysfonction rénale telles qu'une hypovolémie (ex. due à une perte de sang, à une diarrhée sévère et prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. Une insuffisance rénale aiguë, réversible à l'arrêt du traitement, a été rapportée chez des patients à risque recevant l'aliskiren au cours de sa commercialisation. En cas de survenue de tout signe d'insuffisance rénale, l'aliskiren doit être rapidement arrêté.

Des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren au cours de la commercialisation et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation de l'aliskiren chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, le risque d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, est augmenté lorsque les patients présentant une sténose de l'artère rénale sont traités par l'aliskiren. Par conséquent, des précautions doivent être prises chez ces patients. En cas de survenue d'une insuffisance rénale, le traitement doit être arrêté.

Réactions anaphylactiques et angioédèmes

Des réactions anaphylactiques ont été observées au cours du traitement par l'aliskiren depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Des cas d'angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioédème ou des symptômes évocateurs d'un angioédème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioédème, incluant les inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) (voir rubrique 4.8).

Au cours de la commercialisation, des angioédèmes ou des réactions de type angioédème ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'aliskiren avec des IEC et/ou des ARAII (voir rubrique 4.8).

Dans une étude observationnelle post-Autorisation de Mise sur le Marché, l'administration concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII a été associée à une augmentation du risque d'angioédèmes. Le mécanisme de cet effet n'a pas été établi. En général, le double blocage du SRAA par l'association d'aliskiren avec un IEC ou un ARAII n'est pas recommandé (voir rubrique « Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) » ci-dessus ainsi que rubriques 4.5 et 4.8).

Des précautions particulières sont à prendre chez les patients présentant des prédispositions à une hypersensibilité.

Les patients ayant des antécédents d'angioédème peuvent avoir un risque accru de développer un angioédème pendant le traitement par l'aliskiren (voir rubriques 4.3 et 4.8). Des précautions doivent donc être prises en cas de prescription d'aliskiren chez les patients ayant des antécédents d'angioédème et ces patients doivent être surveillés étroitement pendant le traitement (voir rubrique 4.8), en particulier en début de traitement.

En cas de survenue de réactions anaphylactiques ou d'un angioédème, le traitement doit être rapidement arrêté et un traitement approprié ainsi qu'une surveillance doivent être mis en place jusqu'à disparition complète et durable des signes et des symptômes. Les patients doivent être informés de la nécessité de rapporter à leur médecin tout signe suggérant une réaction allergique, en particulier difficultés à respirer ou à avaler, gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et/ou de la langue. De l'adrénaline doit être administrée en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx. De plus, des mesures nécessaires doivent être mises en place afin de maintenir les voies aériennes dégagées.

Population pédiatrique

L'aliskiren est un substrat de la *glycoprotéine P* (gp-P) et il existe un risque de surexposition à l'aliskiren chez les enfants dont le système de transport des médicaments par la gp-P est immature. Il est impossible de déterminer l'âge à partir duquel le système de transport est mature (voir rubriques 5.2 et 5.3). Par conséquent, Rasilez est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans (voir rubriques 4.2 et 4.3). La sécurité et l'efficacité d'aliskiren chez les enfants âgés de 6 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Inhibiteurs puissants de la gp-P

Une étude d'interaction médicamenteuse en dose unique chez des volontaires sains a montré que la ciclosporine (200 et 600 mg) augmente la C_{max} de 75 mg d'aliskiren d'environ 2,5 fois et l'ASC d'environ 5 fois. L'augmentation peut être plus importante avec des doses d'aliskiren plus élevées. Chez des volontaires sains, l'itraconazole (100 mg) augmente l'ASC et la C_{max} de l'aliskiren (150 mg) de 6,5 fois et de 5,8 fois, respectivement. Aussi, l'administration concomitante d'aliskiren avec des inhibiteurs puissants de la gp-P est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Jus de fruits et boissons contenant des extraits de plantes

La prise de jus de fruits avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskiren. La prise concomitante de jus de pamplemousse avec 150 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 61 % de l'ASC de l'aliskiren et celle avec 300 mg d'aliskiren a entraîné une diminution de 38 % de l'ASC de l'aliskiren. La prise concomitante de jus d'orange ou de jus de pomme avec l'aliskiren 150 mg a entraîné respectivement une diminution de 62 % et une diminution de 63 % de l'ASC de l'aliskiren. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par les composants du jus de fruits, des polypeptides transporteurs des anions organiques, résultant en une diminution de l'absorption de l'aliskiren au niveau du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, en raison du risque d'échec thérapeutique, l'aliskiren ne doit pas être pris avec du jus de fruits. L'effet des boissons contenant des extraits de plantes (y compris des tisanes) sur l'absorption de l'aliskiren n'a pas été étudié. Cependant, les composants qui inhibent potentiellement les polypeptides transporteurs des anions organiques, résultant en une diminution de l'absorption de l'aliskiren, sont largement présents dans les fruits, les légumes, et beaucoup d'autres produits à base de plantes. Par conséquent, les boissons contenant des extraits de plantes, y compris les tisanes, ne doivent pas être prises avec l'aliskiren (voir rubrique 4.2).

Double blocage du SRAA avec l'aliskiren, les ARAII ou les IEC

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'accident vasculaire cérébral, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Interactions avec la gp-P

Au cours d'études précliniques, MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est apparu comme le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire d'aliskiren (voir rubrique 5.2). La rifampicine, qui est un inducteur de la gp-P, a réduit la biodisponibilité de l'aliskiren d'environ 50 % dans une étude clinique. Les autres inducteurs de la gp-P (millepertuis) peuvent réduire la biodisponibilité de l'aliskiren. Bien que ceci n'ait pas été étudié pour l'aliskiren, la gp-P est connue pour contrôler également l'absorption tissulaire d'un grand nombre de substrats et les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter le rapport de la concentration tissulaire sur la concentration plasmatique. C'est pourquoi, les inhibiteurs de la gp-P peuvent augmenter les concentrations tissulaires de façon plus importante que les concentrations plasmatiques. Le potentiel d'interactions médicamenteuses au site gp-P dépendra probablement du degré d'inhibition de ce transporteur.

Inhibiteurs modérés de la gp-P

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le

double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télichromycine, érythromycine, amiodarone).

Médicaments agissant sur la kaliémie

L'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA, d'AINS ou de substances augmentant la kaliémie (ex. diurétiques épargneurs du potassium, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. Si une administration concomitante avec une substance agissant sur la kaliémie est jugée nécessaire, une surveillance routinière des taux de potassium serait souhaitable.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren avec les AINS peut aggraver la détérioration de la fonction rénale, y compris jusqu'à une possible insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Par conséquent, l'association d'aliskiren avec un AINS nécessite des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Furosémide et torasémide

L'administration concomitante par voie orale d'aliskiren et de furosémide n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'aliskiren mais a réduit l'exposition au furosémide de 20-30 % (l'effet de l'aliskiren sur le furosémide administré par voie intramusculaire ou intraveineuse n'a pas été étudié). Après administration concomitante de doses multiples de furosémide (60 mg/jour) avec de l'aliskiren (300 mg/jour) aux patients présentant une insuffisance cardiaque, l'excrétion urinaire de sodium et le volume urinaire ont été réduits durant les premières 4 heures de 31 % et 24 %, respectivement, comparé au furosémide seul. Le poids moyen des patients traités de façon concomitante par le furosémide et par 300 mg d'aliskiren (84,6 kg) était supérieur au poids des patients traités par le furosémide seul (83,4 kg). Des modifications moins importantes de la pharmacocinétique et de l'efficacité du furosémide ont été observées avec 150 mg/jour d'aliskiren.

Les données cliniques disponibles n'ont pas montré que des doses plus élevées de torasémide ont été utilisées suite à une administration concomitante avec de l'aliskiren. L'excrétion rénale du torasémide est connue comme étant médiée par les transporteurs des anions organiques (OAT). L'aliskiren est excrété de façon minime par voie rénale, et seulement 0,6 % de la dose d'aliskiren est retrouvée dans les urines après administration orale (voir rubrique 5.2). Cependant, comme l'aliskiren s'est révélé être un substrat pour les polypeptides transporteurs des anions organiques 1A2 (OATP1A2) (voir rubrique « Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP) ci-dessous), il est possible que l'aliskiren réduise l'exposition plasmatique au torasémide par interférence lors du processus d'absorption.

Chez les patients traités avec de l'aliskiren associé à du furosémide ou à du torasémide par voie orale, il est donc recommandé de surveiller les effets du traitement par le furosémide ou le torasémide lors de l'initiation et de l'ajustement du traitement par le furosémide, le torasémide ou l'aliskiren afin d'éviter des modifications du volume de fluides extracellulaires et des situations potentielles de surcharge volémique (voir rubrique 4.4).

Warfarine

Les effets de l'aliskiren sur la pharmacocinétique de la warfarine n'ont pas été étudiés.

Interaction avec les aliments

Bien qu'il ait été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren, l'efficacité de l'aliskiren s'est montrée similaire qu'il soit pris avec un repas léger ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2). Les données cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet additif des différents types d'aliments et/ou de boissons, cependant la possibilité d'une diminution de la biodisponibilité de l'aliskiren due à cet effet additif n'a pas été étudiée et par

conséquent ne peut être exclue. La prise concomitante de l'aliskiren avec du jus de fruits ou des boissons contenant des extraits de plantes, y compris des tisanes, doit être évitée.

Interactions pharmacocinétiques avec d'autres médicaments

Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique incluent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction n'a été identifiée.

L'administration concomitante d'aliskiren avec la metformine (↓ 28 %), l'amlodipine (↑ 29 %) ou la cimétidine (↑ 19 %) a conduit à des modifications de la C_{max} ou de l'ASC de Rasilez entre 20 % et 30 %. En cas d'administration avec l'atorvastatine, les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la C_{max} de Rasilez ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de Rasilez n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la metformine ou de l'amlodipine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose de Rasilez ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.

Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par Rasilez.

Interactions avec le CYP450

L'aliskiren n'inhibe pas les isoenzymes du CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A). L'aliskiren n'est pas un inducteur du CYP3A4. Aussi aucune influence sur l'exposition systémique de substances inhibant ou stimulant ces enzymes ou métabolisées par ces enzymes n'est attendue avec l'aliskiren. L'aliskiren est métabolisé de façon minime par les enzymes du cytochrome P450. Par conséquent, aucune interaction due à l'inhibition ou à l'induction des isoenzymes du CYP450 n'est attendue. Toutefois, les inhibiteurs du CYP3A4 agissent souvent également sur la gp-P. Une augmentation de l'exposition à l'aliskiren au cours de l'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 qui inhibent également la gp-P peut donc être attendue (voir les autres références à la gp-P à la rubrique 4.5).

Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles

Aucune interaction pertinente avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimétidine n'a été observée. En cas d'administration avec l'atorvastatine (80 mg), l'ASC et la C_{max} d'aliskiren (300 mg) à l'état d'équilibre ont augmenté de 50 %. Au cours des études chez l'animal, il a été montré que la gp-P est un déterminant majeur de la biodisponibilité de Rasilez. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité de Rasilez.

Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)

Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir rubrique « Jus de fruits et boissons contenant des extraits de plantes » ci-dessus).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. L'aliskiren n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme pour tout médicament agissant directement sur le SRAA, l'aliskiren ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes envisageant une grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3). Les professionnels de santé prescrivant des substances agissant sur le SRAA doivent avertir les femmes en âge de procréer des risques éventuels associés à l'utilisation de ces agents durant la grossesse. Par conséquent, si une grossesse est détectée pendant le traitement, le traitement doit être interrompu.

Allaitement

On ne sait pas si l'aliskiren/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez la ratte, l'aliskiren est

excrété dans le lait. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'aliskiren ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur la fécondité.

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

Rasilez a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut garder à l'esprit que des sensations vertigineuses ou de la somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de Rasilez.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables graves sont notamment des réactions anaphylactiques et des angioedèmes qui ont été rapportés au cours de la commercialisation et qui peuvent se produire dans de rares cas (moins d'1 cas pour 1 000 patients). La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent.

Tableau des effets indésirables :

La sécurité d'emploi de Rasilez a été évaluée chez plus de 7 800 patients, dont plus de 2 300 patients traités pendant plus de 6 mois, et plus de 1 200 patients traités pendant plus d'un an.

Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1

Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Sensation vertigineuse
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée :	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitations, œdèmes périphériques
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent :	Toux
Fréquence indéterminée :	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Diarrhées
Fréquence indéterminée :	Nausées, vomissements
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée :	Trouble hépatique*, ictère, hépatite, insuffisance hépatique**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Réactions cutanées graves, y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET) et réactions au niveau de la muqueuse buccale, éruption cutanée, prurit, urticaire
Rare :	Angioédèmes, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent :	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale
Investigations	
Fréquent :	Hyperkaliémie
Peu fréquent :	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare :	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, augmentation de la créatinine sanguine
Fréquence indéterminée :	Hyponatrémie

*Cas isolés de trouble hépatique avec des manifestations cliniques et des valeurs biologiques suggérant une altération hépatique plus marquée.

**Incluant un cas d'insuffisance hépatique fulminante rapporté au cours de la commercialisation, pour lequel la relation causale avec l'aliskiren ne peut être exclue.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et des angioédèmes

Dans les études cliniques contrôlées, des angioédèmes et des réactions d'hypersensibilité sont rarement survenus durant le traitement par l'aliskiren avec des fréquences comparables à celles observées sous traitement par le placebo ou par les comparateurs.

Des cas d'angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont également été rapportés au cours de la commercialisation. Un certain nombre de ces patients avaient des antécédents d'angioédème ou des symptômes évocateurs d'un angioédème, qui, dans certains cas, étaient associés à l'administration d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioédème, incluant les inhibiteurs du SRAA (IEC ou ARAII).

Au cours de la commercialisation, des angioedèmes ou des réactions de type angioedème ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'aliskiren avec des IEC et/ou des ARAII.

Des réactions d'hypersensibilité y compris des réactions anaphylactiques ont également été rapportées au cours de la commercialisation (voir rubrique 4.4).

En cas de signes suggérant une réaction d'hypersensibilité/un angioedème (en particulier difficultés à respirer ou à avaler, rash, démangeaisons, urticaire ou gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, sensations vertigineuses) les patients doivent arrêter le traitement et contacter le médecin (voir rubrique 4.4).

Une arthralgie a été rapportée au cours de la commercialisation. Dans certains cas, elle est survenue dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité.

Altérations de la fonction rénale

Au cours de la commercialisation, des altérations de la fonction rénale et des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

Résultats de laboratoire

Au cours d'études cliniques contrôlées, des modifications cliniquement significatives des paramètres biologiques standards ont été peu fréquemment associées à l'administration d'aliskiren. Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients hypertendus, Rasilez n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur le cholestérol total, le HDL-cholestérol, les triglycérides à jeun, le glucose à jeun ou l'acide urique.

Hémoglobine et hématocrite

De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réductions moyennes d'environ 0,05 mmol/l et 0,16 pourcent, respectivement) ont été observées. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une anémie. Cet effet s'observe également avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, tels que les IEC et les ARAII.

Kaliémie

Des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les AINS. Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité de l'aliskiren a été évaluée dans une étude de 8 semaines, randomisée et en double aveugle, menée chez 267 patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans, majoritairement en surpoids/obèses, suivie d'une étude d'extension incluant 208 patients traités pendant 52 semaines. Une étude d'extension observationnelle non interventionnelle de 52 à 104 semaines supplémentaires a été menée chez 106 patients (aucun traitement à l'étude administré) en vue d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme en termes de croissance et de développement chez des enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'hypertension (primaire ou secondaire) à l'entrée dans l'étude principale et précédemment traités par l'aliskiren.

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables attendus chez les enfants étaient généralement similaires à ceux observés chez les adultes hypertendus. Aucun impact défavorable cliniquement pertinent n'a été observé chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans traités jusqu'à un an par l'aliskiren d'après le développement physique, évalué chez les patients atteints d'hypertension primaire ou secondaire, et le développement neurocognitif évalué uniquement chez les patients atteints d'hypertension secondaire (19 patients : 9 précédemment traités par aliskiren et 10 précédemment traités par énalapril) (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les données disponibles concernant un surdosage chez l'homme sont limitées. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren.

Traitement

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement approprié doit être instauré.

Dans une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), sous hémodialyse, la clairance dialytique de l'aliskiren a été faible (< 2 % de la clairance orale). Par conséquent, la dialyse n'est pas une mesure appropriée pour traiter une surexposition à l'aliskiren.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; inhibiteurs de la rénine, Code ATC : C09XA02

Mécanisme d'action

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale.

Effets pharmacodynamiques

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRAA au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRAA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI)) entraînent, par compensation, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Efficacité et sécurité cliniques

Chez les patients hypertendus, l'administration une fois par jour d'aliskiren à des doses de 150 mg et 300 mg a entraîné des diminutions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui ont été maintenues pendant toute la durée de l'intervalle de dose de 24 heures (maintien du bénéfice au petit matin) avec un rapport pic/vallée moyen pour la réponse diastolique allant jusqu'à 98 % pour la dose de 300 mg. 85 à 90 % de l'effet antihypertenseur maximal a été observé après 2 semaines de traitement. L'effet antihypertenseur s'est maintenu au cours du traitement à long terme, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique. L'aliskiren a été étudié chez 1 864 patients âgés de 65 ans et plus et chez 426 patients âgés de 75 ans et plus.

Des études réalisées avec l'aliskiren utilisé en monothérapie ont montré des effets antihypertenseurs comparables à ceux d'autres classes d'antihypertenseurs, dont les IEC et les ARAII. Comparé à un

diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), Rasilez 300 mg abaisse la pression artérielle systolique/diastolique de 17,0/12,3 mmHg en comparaison à 14,4/10,5 mmHg pour l'HCTZ 25 mg après 12 semaines de traitement.

Des études sont disponibles en association avec l'aliskiren associé à l'hydrochlorothiazide (diurétique), à l'amlodipine (inhibiteur calcique) et à l'aténolol (bêtabloquant). Ces associations étaient bien tolérées. Il a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide. Chez les patients n'ayant pas suffisamment répondu à une dose de 5 mg d'amlodipine (inhibiteur calcique), l'ajout d'aliskiren 150 mg a permis une baisse de la pression artérielle similaire à celle obtenue par l'augmentation de la dose d'amlodipine à 10 mg, mais l'incidence des œdèmes a été plus faible (aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg 2,1 % versus amlodipine 10 mg 11,2 %).

L'efficacité et la tolérance du traitement par l'aliskiren ont été comparées au traitement par le ramipril au cours d'une étude de non-infériorité de 9 mois conduite chez 901 patients âgés (≥ 65 ans) présentant une hypertension artérielle systolique essentielle. 150 mg ou 300 mg par jour d'aliskiren ou 5 mg ou 10 mg par jour de ramipril ont été administrés pendant 36 semaines en association optionnelle à un traitement additionnel par l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) à la semaine 12, et par l'amlodipine (5 mg ou 10 mg) à la semaine 22. Au cours des 12 premières semaines, l'aliskiren en monothérapie a diminué la pression artérielle systolique/diastolique de 14,0/5,1 mmHg, en comparaison à 11,6/3,6 mmHg pour le ramipril, en accord avec la non-infériorité de l'aliskiren par rapport au ramipril aux doses choisies et les différences de pression artérielle systolique et diastolique étaient statistiquement significatives. La tolérance était comparable dans les deux groupes de traitement, cependant, la toux a été plus fréquemment rapportée avec le traitement par le ramipril qu'avec le traitement par l'aliskiren (14,2 % vs. 4,4 %), alors que la diarrhée a été plus fréquente avec le traitement par l'aliskiren qu'avec le traitement par le ramipril (6,6 % vs. 5,0 %).

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus (≥ 65 ans) et chez des patients très âgés (30 % ≥ 75 ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés. Dans une analyse groupée des données d'efficacité et de sécurité d'emploi obtenues dans des études cliniques de durée allant jusqu'à 12 mois, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative de réduction de la pression artérielle entre 300 mg d'aliskiren et 150 mg d'aliskiren chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Chez les patients obèses hypertendus n'ayant pas suffisamment répondu à l'HCTZ 25 mg, l'ajout d'aliskiren 300 mg a permis une diminution supplémentaire de la pression artérielle comparable à celle obtenue par l'ajout d'irbésartan 300 mg ou d'amlodipine 10 mg.

Chez les patients traités lors d'études cliniques contrôlées, il n'a pas été mis en évidence d'hypotension survenant après la première dose ou d'effet sur la fréquence cardiaque. Une hypotension excessive a été observée de manière peu fréquente (0,1 %) chez les patients présentant une hypertension non compliquée traitée par l'aliskiren en monothérapie. L'hypotension a été également peu fréquente (< 1 %) durant le traitement en association avec d'autres antihypertenseurs. A l'arrêt du traitement, la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale en quelques semaines, sans mise en évidence d'un effet rebond sur la pression artérielle ou l'ARP.

Dans une étude de 36 semaines chez 820 patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche d'origine ischémique, il n'a pas été observé avec l'aliskiren de modification dans le remodelage ventriculaire évalué par le volume télésystolique du ventricule gauche par rapport au placebo, en ajout au traitement de fond.

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été

similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

Le bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal de l'aliskiren a été évalué dans une étude randomisée en double insu, contrôlée contre placebo, menée chez 8 606 patients présentant un diabète de type 2 et une maladie rénale chronique (mise en évidence par une protéinurie et/ou un DFG < 60 ml/min/1,73 m²) avec ou sans maladie cardiovasculaire. Chez la majorité des patients, la pression artérielle était bien contrôlée lors de l'inclusion dans l'étude. Le critère d'évaluation principal était un critère composite de complications cardiovasculaires et rénales.

Dans cette étude, l'aliskiren 300 mg a été comparé au placebo, tous deux ajoutés à un traitement conventionnel qui incluait soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine. L'étude a été interrompue prématurément parce qu'il était peu probable que l'aliskiren apporte un bénéfice aux participants. Les résultats finaux de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,097 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95,4 % : 0,987, 1,218, $p = 0,0787$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo (38,2 % *versus* 30,3 %). En particulier, il a été observé une augmentation de l'incidence de l'altération de la fonction rénale (14,5 % *versus* 12,4 %), de l'hyperkaliémie (39,1 % *versus* 29,0 %), d'événements liés à une hypotension (19,9 % *versus* 16,3 %) et d'accidents vasculaires cérébraux adjudiqués (3,4 % *versus* 2,7 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

L'aliskiren 150 mg (augmenté à 300 mg en fonction de la tolérance) ajouté à un traitement conventionnel a été évalué dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo chez 1 639 patients présentant une fraction d'éjection réduite hospitalisés pour un épisode d'insuffisance cardiaque aiguë (Classe III-IV de la NYHA) qui étaient hémodynamiquement stables lors de l'inclusion dans l'étude. Le critère d'évaluation principal était le décès d'origine cardiovasculaire ou la réhospitalisation pour insuffisance cardiaque à 6 mois ; les critères d'évaluations secondaires étaient évalués à 12 mois.

L'étude n'a pas montré de bénéfice de l'aliskiren administré en plus du traitement standard pour l'insuffisance cardiaque aiguë et a montré une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires chez les patients présentant un diabète. Les résultats de l'étude ont montré un effet non significatif de l'aliskiren avec un rapport de risque de 0,92 (intervalle de confiance à 95 % : 0,76-1,12 ; $p = 0,41$, aliskiren *versus* placebo). Les effets du traitement par l'aliskiren sur la mortalité totale à 12 mois étaient différents en fonction de la présence d'un diabète. Dans le sous-groupe de patients présentant un diabète le rapport de risque était de 1,64 en faveur du placebo (intervalle de confiance à 95 % : 1,15-2,33), alors que le rapport de risque dans le sous-groupe de patients ne présentant pas de diabète était de 0,69 en faveur de l'aliskiren (intervalle de confiance à 95 % : 0,50-0,94) ; valeur de p pour l'interaction = 0,0003. Une augmentation de l'incidence de l'hyperkaliémie (20,9 % *versus* 17,5 %), de l'altération de la fonction rénale/insuffisance rénale (16,6 % *versus* 12,1 %) et de l'hypotension (17,1 % *versus* 12,6 %) a été observée dans le groupe aliskiren par rapport au placebo et était plus importante chez les patients présentant un diabète.

Le bénéfice de l'aliskiren en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire a été évalué dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée en double aveugle contre comparateur actif, menée chez 7 064 patients présentant une insuffisance cardiaque chronique et une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, dont 62 % avaient des antécédents d'hypertension. Le critère principal d'évaluation était un critère composite regroupant décès cardiovasculaire et première hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Dans cette étude, l'aliskiren administré à la dose cible de 300 mg était comparé à l'énalapril à la dose cible de 20 mg en complément d'un traitement standard comprenant un bêta-bloquant (et un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes chez 37 % des patients) et un diurétique selon les

besoins. L'étude évaluait également l'association de l'aliskiren et de l'énalapril. La durée moyenne de suivi était de 3 ans et demi. Les résultats finaux de l'étude n'ont pas démontré statistiquement la non-infériorité de l'aliskiren par rapport à l'énalapril sur le critère principal ; cependant, les taux d'incidence observés n'étaient pas particulièrement différents entre l'aliskiren et l'énalapril (hazard ratio [HR] : 0,99, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,90-1,10). Aucun bénéfice significatif n'a été associé à l'ajout d'aliskiren à l'énalapril (critère principal : HR : 0,93, IC à 95 % : 0,85-1,03 ; $p = 0,1724$, association *versus* énalapril). Les effets du traitement étaient similaires chez les patients diabétiques et chez les insuffisants rénaux. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux adjudiqués n'était pas significativement différente entre les groupes recevant l'aliskiren et l'énalapril (4,4 % *versus* 4,0 % ; HR : 1,12, IC à 95 % : 0,848, 1,485) ou entre les groupes recevant l'association et l'énalapril (3,7 % *versus* 4,0 % ; HR : 0,93, IC à 95 % : 0,697, 1,251). L'incidence des événements indésirables avait tendance à être plus élevée chez les patients diabétiques, ou présentant un DFG < 60 ml/min/1,73 m², ou âgés de ≥ 65 ans ; cependant, aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients traités par l'aliskiren et ceux traités par l'énalapril.

L'incidence de certains événements indésirables était similaire entre les groupes aliskiren et énalapril alors qu'elle était augmentée avec l'association d'aliskiren et d'énalapril : hyperkaliémie (21,4 %, 13,2 % et 15,9 % respectivement pour l'association, l'aliskiren et l'énalapril) ; atteinte de la fonction rénale/insuffisance rénale (23,2 %, 17,4 % et 18,7 %) et événements liés à une hypotension (27,0 %, 22,3 % et 22,4 %).

Une augmentation statistiquement significative de l'incidence des syncopes a été observée avec l'association d'aliskiren et d'énalapril par rapport à l'énalapril seul dans la population globale (4,2 % *versus* 2,8 % ; RR : 1,51, IC à 95 % : 1,11-2,05) et dans les sous-groupes NYHA I/II globaux (4,8 % *versus* 3,0 % ; RR : 1,62, IC à 95 % : 1,14-2,29).

L'incidence de la fibrillation auriculaire était respectivement de 11,1 %, 13,3 % et 11,0 % dans les groupes recevant l'association, l'aliskiren et l'énalapril.

Des incidences statistiquement significatives plus importantes dans la survenue d'une insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral ischémique ont été observées pour l'aliskiren par rapport à l'énalapril chez les patients NYHA I/II hypertendus, ainsi que dans la survenue d'une insuffisance cardiaque chronique et d'une extrasystole ventriculaire chez les patients NYHA III/IV hypertendus. Pour l'association d'aliskiren et d'énalapril, des différences statistiquement significatives sur les taux d'angor instable ont été observées par rapport à l'énalapril.

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée en termes de résultats d'efficacité ou de tolérance dans la sous-population des patients âgés ayant des antécédents d'hypertension et d'insuffisance cardiaque chronique de classe I-II par rapport à la population globale de l'étude.

Electrophysiologie cardiaque

Aucun effet sur l'intervalle QT n'a été rapporté dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo et comparateur actif, utilisant un électrocardiogramme standard et un Holter.

Population pédiatrique

Dans une étude de 8 semaines, multicentrique, randomisée et en double aveugle avec l'aliskiren en monothérapie (3 groupes de dose par catégorie de poids [≥20 kg à <50 kg; ≥50 kg à <80 kg; ≥80 kg à ≤150 kg]: faible 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg] ; moyenne 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg] ; et élevée 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], avec un large rapport de dose entre les groupes de dose faible, moyenne et élevée [1 :6 :24]) menée chez 267 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans, majoritairement en surpoids/obèses, l'aliskiren a réduit la pression artérielle mesurée en ambulatoire et au cabinet du médecin de manière dose-dépendante durant les 4 semaines de la phase initiale de recherche de dose (Phase 1). Dans la deuxième phase, correspondant à l'arrêt ou la poursuite de l'aliskiren au cours des 4 semaines suivantes (Phase 2 randomisée d'arrêt), l'effet chez les patients restés sous aliskiren a coïncidé avec les effets observés chez ceux passés sous placebo dans tous les

groupes de dose (faible, $p=0,8894$; moyenne, $p=0,9511$; élevée, $p=0,0563$). Les différences moyennes de pression artérielle entre l'aliskiren et le placebo pour les groupes de dose faible et moyenne étaient $<0,2$ mmHg. Le traitement avec l'aliskiren a été bien toléré dans cette étude clinique.

Cette étude a été prolongée avec une étude randomisée en double aveugle de 52 semaines, afin d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité de l'aliskiren comparativement à l'énalapril chez 208 enfants âgés de 6 à 17 ans (à l'inclusion dans la précédente étude) présentant une hypertension artérielle. La dose de départ dans chaque groupe était établie en fonction du poids et trois groupes ont été constitués : ≥ 20 à <50 kg, ≥ 50 à <80 kg, et ≥ 80 à ≤ 150 kg. Les doses de départ d'aliskiren étaient respectivement de 37,5/75/150 mg dans les groupes de poids faible, moyen et élevé. Les doses de départ d'énalapril étaient respectivement de 2,5/5/10 mg dans les groupes de poids faible, moyen et élevé. Une titration des doses du médicament à l'étude jusqu'au niveau de dose immédiatement supérieur dans le groupe de poids était disponible, de manière facultative : un doublement de la dose était ainsi possible lors de chacune des deux titrations autorisées, jusqu'à 600 mg (dose la plus élevée étudiée chez les adultes) pour l'aliskiren et 40 mg pour l'énalapril dans le groupe de poids ≥ 80 à ≤ 150 kg, si cela était médicalement nécessaire pour contrôler la pression artérielle systolique moyenne en position assise (c'est-à-dire que la PAS devait être inférieure au 90^e percentile pour l'âge, le sexe et la taille). D'une manière générale, l'âge moyen des patients était de 11,8 ans, avec 48,6 % des patients appartenant au groupe 6-11 ans et 51,4 % au groupe 12-17 ans. Le poids moyen était de 68,0 kg, avec 57,7 % des patients ayant un IMC supérieur ou égal au 95^e percentile pour l'âge et le sexe. À la fin de cette étude d'extension, les modifications de la PAS par rapport à l'inclusion étaient similaires avec l'aliskiren et l'énalapril (-7,63 mmHg vs. -7,94 mmHg) dans l'ensemble d'analyse intégral. Toutefois, la signification du test de non-infériorité n'était pas maintenue lorsque l'analyse était réalisée sur l'ensemble per protocole, dans lequel la modification de la moyenne des moindres carrés de la PAS par rapport à l'inclusion était de -7,84 mmHg avec l'aliskiren et de -9,04 mmHg avec l'énalapril. En outre, une augmentation de la posologie étant possible lorsqu'elle était médicalement nécessaire pour contrôler la PAS, aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne la posologie appropriée de l'aliskiren chez les patients âgés de 6 à 17 ans.

Après la première étude d'extension de 52 semaines, des patients pédiatriques éligibles, de sexe masculin et féminin, âgés de 6 à 17 ans et atteints d'hypertension primaire ou secondaire, ont été intégrés dans une étude d'extension observationnelle non interventionnelle de 52 à 104 semaines sans traitement conçue pour évaluer la croissance et le développement LT en mesurant la taille et le poids, comprenant des évaluations complémentaires des fonctions neurocognitive et rénale à titre de mesures de suivi prises uniquement chez les patients atteints d'hypertension secondaire (19 patients : 9 précédemment traités par aliskiren et 10 précédemment traités par énalapril).

Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives dans les variations moyennes de poids, de taille ou d'IMC entre les groupes de traitement entre l'entrée dans l'étude et la visite LT 18 (semaine 104) (analyse primaire).

Chez les patients après 104 semaines (à la visite LT 19 [semaine 156]), des diminutions de la moyenne des moindres carrés (MC) ont été observées par rapport à l'entrée dans l'étude en ce qui concerne le poids et l'IMC dans les deux groupes de traitement, avec une diminution légèrement supérieure dans le groupe de traitement aliskiren par rapport au groupe énalapril.

Il y a eu une plus grande augmentation de la moyenne MC par rapport à l'entrée dans l'étude en ce qui concerne la taille après 104 semaines (à la visite LT 19 [semaine 156], patients atteints d'hypertension secondaire) par rapport à l'augmentation observée après 52 semaines (à la visite LT 18 [semaine 104], patients atteints d'hypertension primaire), ce qui est prévisible chez ces patients pédiatriques en croissance.

Les résultats des évaluations neurocognitives ont montré certaines améliorations dans la plupart des résultats d'analyse, sans différence significative entre les groupes de traitements.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'aliskiren dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans

l'hypertension (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques d'aliskiren est atteint après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'aliskiren est d'environ 2 à 3 %. Les repas à haute teneur en graisse réduisent la C_{max} de 85 % et l'ASC de 70 %. A l'état d'équilibre, les repas à faible teneur en graisse réduisent la C_{max} de 76 % et l'ASC_{0-tau} de 67 % chez les patients hypertendus. Toutefois, l'efficacité de l'aliskiren était similaire qu'il soit pris avec un repas léger ou à jeun. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale.

Transporteurs

Au cours d'études précliniques, MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) est apparu comme le principal système d'efflux impliqué dans l'absorption intestinale et l'excrétion biliaire de l'aliskiren.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 135 litres, indiquant que l'aliskiren se distribue principalement dans l'espace extravasculaire. La liaison de l'aliskiren aux protéines plasmatiques est modérée (47-51 %) et ne dépend pas de la concentration.

Biotransformation

Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4.

Élimination

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren s'élimine principalement dans les selles sous forme inchangée (78 %). Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition à l'aliskiren a augmenté de façon proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose. Après administration d'une dose unique dans l'intervalle de dose de 75 à 600 mg, un doublement de la dose résulte en une augmentation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 2,3 et 2,6 fois, respectivement. A l'état d'équilibre, la non linéarité peut être plus prononcée. Les mécanismes responsables de la déviation de la linéarité n'ont pas été identifiés. Un mécanisme possible est la saturation des transporteurs au site d'absorption ou au niveau de la voie de clairance hépatobiliaire.

Caractéristiques des patients

L'aliskiren est un traitement antihypertenseur efficace en prise unique quotidienne chez les patients adultes, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale. Suite à une administration quotidienne en prise unique chez les sujets présentant

une altération de la fonction rénale, l'ASC relative et la C_{\max} de l'aliskiren à l'état d'équilibre ont été de 0,8 à 2 fois plus élevées par rapport aux taux observés chez des sujets sains. Cependant, ces modifications n'étaient pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie initiale du traitement n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²).

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale, sous hémodialyse. L'administration d'une dose unique de 300 mg d'aliskiren par voie orale a été associée à d'infimes modifications de la pharmacocinétique de l'aliskiren (modification de la C_{\max} de moins de 1,2 fois; augmentation de l'ASC jusqu'à 1,6 fois) par rapport aux volontaires sains. L'horaire de l'hémodialyse n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de l'aliskiren chez les patients présentant une IRT. Par conséquent, si l'administration d'aliskiren chez les patients présentant une IRT, sous hémodialyse, est considérée nécessaire, aucun ajustement de la dose n'est justifié chez ces patients. Cependant, l'utilisation de l'aliskiren n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune modification significative de la pharmacocinétique de l'aliskiren n'a été observée chez les patients atteints d'une maladie hépatique légère à sévère. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie initiale de l'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique légère à sévère.

Patients âgés de 65 ans et plus

L'ASC est 50 % plus élevée chez les personnes âgées (> 65 ans) que chez les sujets jeunes. Le sexe, le poids et l'origine ethnique n'ont aucune influence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique de l'aliskiren.

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants âgés de 6 à 17 ans hypertendus traités par de l'aliskiren administré à des doses quotidiennes de 2 mg/kg ou 6 mg/kg sous forme de granules (3,125 mg/comprimé), les paramètres pharmacocinétiques ont été similaires à ceux des adultes. Les résultats de cette étude n'ont pas suggéré que l'âge, le poids ou le sexe aient un effet significatif sur l'exposition systémique à l'aliskiren (voir rubrique 4.2).

Dans une étude randomisée de 8 semaines, en double aveugle avec l'aliskiren en monothérapie, menée chez 267 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 17 ans, majoritairement en surpoids/obèses, les concentrations résiduelles à jeun d'aliskiren au 28^{ème} jour étaient comparables à celles observées dans d'autres études menées à la fois chez les adultes et chez les enfants à des doses similaires d'aliskiren (voir rubrique 5.1).

Les résultats d'une étude *in vitro* du MDR1 réalisée sur des tissus humains semblaient indiquer que la maturation du transporteur MDR1 (gp-P) était dépendante de l'âge et du tissu. Une forte variabilité du niveau d'expression des ARNm a été observée d'un individu à l'autre (jusqu'à 600 fois). L'expression des ARNm hépatiques de MDR1 était, d'un point de vue statistique, significativement plus faible dans les échantillons provenant de fœtus, de nouveau-nés et de nourrissons dont l'âge allait jusqu'à 23 mois.

Il est impossible de déterminer l'âge à partir duquel le système de transport est mature. Il existe un risque de surexposition à l'aliskiren chez les enfants dont le système MDR1 (gp-P) est immature (voir rubrique « Transporteurs » ci-dessus et rubriques 4.2, 4.4 et 5.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de pharmacologie de sécurité de l'aliskiren n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses

répétées chez l'animal ont concordé avec le potentiel irritant local connu (tractus gastrointestinal) ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

Aucun potentiel cancérigène de l'aliskiren n'a été observé dans une étude de 2 ans chez le rat et de 6 mois chez la souris transgénique. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs.

Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu (tractus gastrointestinal), les marges de sécurité obtenues chez l'homme lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains à la dose de 300 mg ont été considérées comme convenables avec un facteur 9 à 11 pour les concentrations fécales ou un facteur 6 pour les concentrations au niveau des muqueuses, par rapport à l'étude de carcinogénicité réalisée chez le rat à 250 mg/kg/jour.

Lors d'études de mutagénicité réalisées *in vitro* et *in vivo*, l'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec l'aliskiren n'ont pas mis en évidence de toxicité embryofœtale ou de tératogénicité à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour chez le rat ou 100 mg/kg/jour chez le lapin. Chez le rat, l'administration de doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour n'a pas altérée la fertilité ni le développement pré et postnatal. Chez le rat et le lapin, les doses utilisées ont entraîné des expositions systémiques respectivement 1 à 4 fois et 5 fois supérieures à celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme (300 mg).

Études chez l'animal juvénile

Dans une étude de toxicité menée chez des rats juvéniles âgés de 8 jours, l'aliskiren administré aux doses de 100 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour (2,3 fois et 6,8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) a été associé à une mortalité élevée et une morbidité sévère. Dans une autre étude de toxicité menée chez des rats juvéniles âgés de 14 ans, l'aliskiren administré à la dose de 300 mg/kg/jour (8,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) a été associée à une mortalité différée. L'exposition systémique à l'aliskiren chez des rats âgés de 8 jours a été plus de 400 fois supérieure à celle chez des rats adultes. Les résultats d'une étude mécanistique ont montré que l'expression du gène MDR1 (gp-P) chez les rats juvéniles était significativement plus faible que chez les rats adultes. L'augmentation de l'exposition à l'aliskiren chez les rats juvéniles semble imputable essentiellement à l'absence de maturation de la gp-P dans le tractus gastrointestinal. Il existe donc un potentiel de surexposition à l'aliskiren chez les enfants ayant un système d'efflux MDR1 immature (voir rubriques 4.4, 4.3 et 5.2).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Crospovidone de type A
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone, K-30
Silice colloïdale anhydre
Hypromellose, type substitution 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Talc
Oxyde de fer noir (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Dioxyde de titane (E 171)

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 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :

Conditionnements unitaires contenant 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimés.

Conditionnements unitaires contenant 56x1 comprimés en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Conditionnements multiples contenant 280 (20x14) comprimés.

Conditionnements multiples contenant 98 (2x49x1) comprimés en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :

Conditionnements unitaires contenant 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimés.

Conditionnements unitaires contenant 56x1 comprimés en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Conditionnements multiples contenant 280 (20x14) comprimés

Conditionnements multiples contenant 98 (2x49x1) comprimés en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irlande

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

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés

EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés

EU/1/07/405/031-040

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 août 2007

Date de dernier renouvellement : 22 mai 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,
Segrate (MI),
20054,
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES DE TYPE PCTFE/PVC**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés
aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
56 x 1 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlande

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

EU/1/07/405/021	14 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/022	28 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/023	30 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/024	50 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/025	56 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/026	56 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/027	90 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/028	98 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilez 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE
PLAQUETTE THERMOFORMÉE (CALENDRIER)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés
aliskiren

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

Noden Pharma DAC

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PCTFE/PVC

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés
aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
49 x 1 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A

LIEU

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

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlande

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

EU/1/07/405/029	98 comprimés pelliculés (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasilez 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PCTFE/PVC

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés
aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés
Conditionnement multiple : 98 (2 boîtes de 49 x 1) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A

LIEU

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

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlande

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

EU/1/07/405/029	98 comprimés pelliculés (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasilez 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PCTFE/PVC

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés
aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
56 x 1 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlande

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

EU/1/07/405/031	14 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/032	28 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/033	30 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/034	50 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/035	56 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/036	56 x1 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/037	90 comprimés pelliculés
EU/1/07/405/038	98 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilez 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTE THERMOFORMÉE
PLAQUETTE THERMOFORMÉE (CALENDRIER)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés
aliskiren

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

Noden Pharma DAC

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PCTFE/PVC

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés
aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.
49 x 1 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlande

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

EU/1/07/405/039	98 comprimés pelliculés (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasilez 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX) CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PCTFE/PVC

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés
aliskiren

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés
Conditionnement multiple : 98 (2 boîtes de 49 x 1) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A

LIEU

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

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlande

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

EU/1/07/405/039	98 comprimés pelliculés (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 comprimés pelliculés (20x14)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasilez 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés

aliskiren

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Rasilez et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rasilez
3. Comment prendre Rasilez
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Rasilez
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Rasilez et dans quel cas est-il utilisé

Ce médicament contient une substance active appelée aliskiren. L'aliskiren appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Les inhibiteurs de la rénine diminuent la quantité d'angiotensine II produite par le corps. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La réduction de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.

Ce médicament aide à abaisser une pression artérielle élevée chez les patients adultes. Une pression artérielle élevée augmente la charge de travail du cœur et des artères. Si cela persiste de manière prolongée, cela peut entraîner une altération des vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et peut donner lieu à un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque ou une insuffisance rénale. La diminution de la pression artérielle à un niveau normal réduit le risque de développer ces affections.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rasilez

Ne prenez jamais Rasilez

- si vous êtes allergique à l'aliskiren ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez être allergique, veuillez demander conseil à votre médecin.
- si vous avez été sujet aux formes suivantes d'angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) :
 - angioedèmes en prenant de l'aliskiren.
 - angioedèmes héréditaires.
 - angioedèmes sans cause connue.
- durant les 6 derniers mois de grossesse ou si vous allaitez, voir rubrique « Grossesse et allaitement ».
- si vous prenez de la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde

- ou la dermatite atopique), de l'itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections causées par des champignons) ou de la quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril
 - ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan.
 - si le patient est âgé de moins de 2 ans.

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rasilez :

- si vous prenez un diurétique (un type de médicament qui augmente la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous êtes traité(e) par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan.
- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si ce médicament peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.
- si vous avez déjà présenté des angioœdèmes (difficultés pour respirer ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue). Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre ce médicament et contactez votre médecin.
- si vous présentez une sténose de l'artère rénale (rétrécissement des vaisseaux sanguins qui irriguent un des deux reins ou les deux reins).
- si vous présentez une insuffisance cardiaque congestive grave (un type de maladie cardiaque au cours de laquelle le cœur ne peut pas suffisamment pomper de sang pour le corps).

Si vous avez une diarrhée persistante et grave vous devez arrêter de prendre Rasilez.

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle, et le taux d'électrolytes (par ex. le potassium) dans votre sang.

Voir aussi la rubrique « Ne prenez jamais Rasilez ».

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les bébés de moins de 2 ans. Il ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, et son utilisation est déconseillée chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans. Cela est dû au fait que la sécurité d'emploi et les bénéfices de ce médicament ne sont pas connus pour cette population.

Patients âgés

La dose de départ d'aliskiren habituellement recommandée chez les patients âgés de 65 ans ou plus est de 150 mg.

Chez la majorité des patients âgés de 65 ans ou plus, la dose 300 mg de Rasilez ne présente aucun bénéfice supplémentaire en termes de diminution de la pression artérielle par rapport à la dose de 150 mg.

Autres médicaments et Rasilez

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin peut avoir besoin de modifier votre dose et/ou de prendre d'autres précautions si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments augmentant la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent les diurétiques épargneurs du potassium, les suppléments potassiques.
- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez.
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » ou un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » (voir les rubriques « Ne prenez jamais Rasilez » et « Avertissements et précautions »).
- kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons.
- vérapamil, un médicament utilisé pour diminuer la pression artérielle élevée, pour corriger le rythme cardiaque ou pour traiter l'angine de poitrine.
- certains types de médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Rasilez avec des aliments et boissons

Vous devez prendre ce médicament soit avec un repas léger soit en dehors des repas une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous devez éviter de prendre ce médicament avec du jus de fruits et/ou des boissons contenant des extraits de plantes (y compris des tisanes), car cela pourrait provoquer une diminution de l'efficacité de ce médicament.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte (voir rubrique « Ne prenez jamais Rasilez »). Si vous débutez une grossesse pendant la prise de ce médicament, arrêtez immédiatement de le prendre et contactez votre médecin. Si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre ce médicament avant d'être enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de ce médicament. Il est déconseillé en début de grossesse, et il ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant s'il est utilisé après le troisième mois de grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. Ce médicament est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut provoquer des étourdissements, ce qui peut altérer vos capacités de concentration. Avant de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou d'accomplir d'autres activités nécessitant de la concentration, vous devez vous assurer de connaître votre réaction aux effets de ce médicament.

3. Comment prendre Rasilez

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Les personnes présentant une pression artérielle élevée ne ressentent souvent aucun signe particulier. Dans de nombreux cas, la personne peut se sentir tout à fait normale. Il est très important de prendre ce médicament exactement comme votre médecin vous l'indique, afin d'obtenir les meilleurs résultats et de réduire le risque d'effets secondaires. Continuez à vous rendre à vos consultations médicales même si vous vous sentez bien.

La dose initiale habituelle est d'un comprimé à 150 mg une fois par jour. L'effet de diminution de la pression artérielle se manifeste dans un délai de deux semaines après le début du traitement.

Patients âgés

La dose de départ d'aliskiren habituellement recommandée chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la majorité des patients âgés de 65 ans ou plus, la dose de 300 mg d'aliskiren ne montre aucun bénéfice supplémentaire pour diminuer la tension artérielle par rapport à la dose de 150 mg.

En fonction de votre réponse au traitement, il est possible que votre médecin vous prescrive une dose plus élevée d'un comprimé à 300 mg une fois par jour. Votre médecin peut prescrire ce médicament en même temps que d'autres médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

Mode d'administration

Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Vous devez prendre ce médicament une fois par jour, toujours au cours des repas ou toujours en dehors des repas, de préférence à la même heure chaque jour. Vous devez établir un horaire quotidien approprié pour prendre le médicament de la même façon chaque jour, de manière régulière et en respectant les horaires de vos repas. Vous devez éviter de prendre ce médicament avec du jus de fruits et/ou des boissons contenant des extraits de plantes (y compris des tisanes). Pendant votre traitement, votre médecin pourra ajuster votre dose en fonction de la réponse de votre pression artérielle.

Si vous avez pris plus de Rasilez que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de ce médicament, veuillez consulter immédiatement un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Rasilez

Si vous oubliez de prendre une dose de Rasilez, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, vous devez simplement prendre le comprimé suivant au moment habituel. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves (fréquence indéterminée) :

Quelques patients ont présenté ces effets indésirables graves. **Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, prévenez immédiatement votre médecin :**

- Réaction allergique sévère avec des symptômes tels que : éruption cutanée, démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, difficultés à respirer, sensations vertigineuses.

Effets indésirables éventuels :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : Diarrhées, douleurs articulaires (arthralgie), taux élevé de potassium dans le sang, sensations vertigineuses.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : Eruption cutanée (pouvant également être un signe de réactions allergiques ou d'angioœdèmes – voir les effets indésirables rares ci-dessous), troubles rénaux y compris insuffisance rénale aiguë (diminution importante du débit urinaire), gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdèmes périphériques), réactions cutanées graves (nécrolyse épidermique toxique et/ou réactions au niveau de la muqueuse buccale – rougeur cutanée, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau, fièvre), pression artérielle basse, palpitations, toux, démangeaisons, éruption cutanée avec des démangeaisons (urticaire), élévation des enzymes hépatiques.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : Augmentation du niveau de créatinine dans le sang, diminution du taux d'hémoglobine dans le sang (anémie), diminution du taux de globules rouges, rougeur cutanée (érythème).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : sensation rotatoire, taux faible de sodium dans le sang, essoufflement, nausées, vomissements, signes d'une

atteinte hépatique (nausée, perte d'appétit, urine foncée ou jaunissement de la peau et des yeux).

Si vous présentez un de ces effets sous une forme sévère, veuillez-en informer votre médecin. Vous pouvez avoir besoin d'arrêter Rasilez.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Rasilez

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette thermoformée. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Rasilez

- La substance active est l'aliskiren (sous forme d'hémifumarate).

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate). Les autres composants sont : crospovidone de type A, hypromellose, type substitution 2910 (3 mPa s), stéarate de magnésium, macrogol 4000, cellulose microcristalline, povidone K-30, silice colloïdale anhydre, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer noir (E 172), oxyde de fer rouge (E 172).

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés

- Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate). Les autres ingrédients sont : crospovidone de type A, hypromellose, type substitution 2910 (3 mPa s), stéarate de magnésium, macrogol 4000, cellulose microcristalline, povidone K-30, silice colloïdale anhydre, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer noir (E 172), oxyde de fer rouge (E 172).

Comment se présente Rasilez et contenu de l'emballage extérieur

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés se présente sous forme de comprimés ronds, biconvexes, roses clairs, portant l'inscription « IL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés se présente sous forme de comprimés ovales, biconvexes, rouges clairs, portant l'inscription « IU » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Rasilez 150 mg comprimés pelliculés est disponible dans les conditionnements suivants :

- Conditionnements unitaires contenant 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimés
- Conditionnements unitaires contenant 56x1 comprimés en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité
- Conditionnements multiples contenant 280 (20x14) comprimés

- Conditionnements multiples contenant 98 (2x49x1) comprimés en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité

Rasilez 300 mg comprimés pelliculés est disponible dans les conditionnements suivants :

- Conditionnements unitaires contenant 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimés
- Conditionnements unitaires contenant 56x1 comprimés en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité
- Conditionnements multiples contenant 280 (20x14) comprimés
- Conditionnements multiples contenant 98 (2x49x1) comprimés en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité

Les boîtes contenant 84 (3x28), 90 (3x30), 98 (2x49) ou 280 (20x14) comprimés sont des conditionnements multiples.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlande

Fabricant

Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,
Segrate (MI),
20054,
Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 02/2023

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>