

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate), 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc violet, convexe ovoïde à bord biseauté, portant l'inscription « YIY » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rasitrio est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de Rasitrio est d'un comprimé par jour.

Les patients traités par l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés pris en même temps à la même heure de la journée peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Rasitrio contenant les mêmes doses de composants.

L'association à dose fixe ne doit être utilisée que lorsqu'un effet stable sur chacun des composants pris en même temps a été établi après l'augmentation posologique. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Populations particulières

Patients âgés de 65 ans et plus

Un risque accru d'événements indésirables liés à l'hypotension a été mis en évidence chez les patients âgés de 65 ans ou plus traités par Rasitrio. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez ce groupe de patients 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.

Patients âgés de 75 ans et plus

Des données très limitées sont disponibles concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus

doit être restreinte aux patients dont la pression artérielle est contrôlée par l'association libre d'aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide administrés de façon concomitante, sans problème de sécurité d'emploi, notamment d'hypotension. Une prudence extrême est recommandée, comprenant une surveillance plus fréquente de la pression artérielle (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé compris entre 89-60 ml/min/1,73 m² et 59-30 ml/min/1,73 m² respectivement) (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Rasitrio est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante de Rasitrio avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Rasitrio doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou chez les patients présentant une maladie évolutive du foie. Aucune recommandation de posologie de l'amlodipine n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rasitrio chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Rasitrio doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Rasitrio ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à d'autres dérivés de la dihydropyridine ou à d'autres dérivés sulfamidés.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatrémie, hypercalcémie, hyperuricémie symptomatique et hypokaliémie réfractaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine), (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

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

Comme avec tout médicament antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

La fréquence d'hypotension symptomatique a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasitrio que chez les patients traités par les bithérapies d'aliskiren/amlodipine, d'aliskiren/hydrochlorothiazide ou d'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients, mais elles sont plus susceptibles de se produire chez les patients allergiques et asthmatiques.

Lupus érythémateux

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

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

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 système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) n'est donc pas recommandée. Une surveillance étroite de la pression artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes devra être effectuée si une co-administration est jugée absolument nécessaire.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Patients gériatriques âgés de 65 ans et plus

Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans ou plus. La fréquence d'hypotension symptomatique a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasitrio que chez les patients traités par les bithérapies d'aliskiren/amlodipine, d'aliskiren/hydrochlorothiazide ou d'amlodipine/hydrochlorothiazide. Les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à l'hypotension après un traitement par Rasitrio (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Patients gériatriques âgés de 75 ans et plus

Des données très limitées d'efficacité et de sécurité sont disponibles concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Une prudence extrême est recommandée, comprenant une surveillance plus fréquente de la pression artérielle (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque futur d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaires pour Rasitrio chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (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).

Risque d'hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Rasitrio 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 Rasitrio, ou alors le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite.

Déséquilibre électrolytique

Le traitement par Rasitrio ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide Rasitrio doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une hypokaliémie. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse importante, les patients ayant un apport oral d'électrolytes inadéquat et les patients recevant un traitement concomitant avec des corticoïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

A l'inverse, 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. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Rasitrio, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Rasitrio doit être interrompu en

cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Il n'a pas été mis en évidence que Rasitrio pouvait réduire ou prévenir l'hyponatrémie induite par les diurétiques. En général, la déplétion chlorée est légère et ne nécessite pas de traitement.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Rasitrio chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, de créatinine et d'acide urique. Il n'existe pas de données chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère (créatininémie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ 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 débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients hypertendus atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou les patients présentant une anurie (voir rubriques 4.2 et 4.3). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Comme pour les autres médicaments agissant sur le SRAA, des précautions doivent être prises lorsque Rasitrio 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 ou prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 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.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Rasitrio chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente ; des précautions doivent être prises chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients hypertendus présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2). Des précautions doivent être prises en cas d'administration de Rasitrio chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou une maladie évolutive du foie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies.

Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une précaution particulière s'impose en cas d'administration d'amlodipine chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral, ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémiant oraux chez les patients diabétiques durant le traitement par Rasitrio. L'utilisation concomitante de Rasitrio avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète (voir rubrique 4.3).

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique (voir rubrique 4.3). L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Rasitrio doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, 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 angioedèmes

Des réactions anaphylactiques ont été observées au cours du traitement par l'aliskiren depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des cas d'angioedèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioedème (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'angioedème ou des symptômes évocateurs d'un angioedème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème, 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 angioedèmes ou des réactions de type angioedème ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'aliskiren avec des IEC et/ou des ARAII (voir rubrique 4.8).

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

Les patients ayant des antécédents d'angioedème peuvent avoir un risque accru de développer un angioedème 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'angioedème 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 angioedème, Rasitrio 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.

Photosensibilité

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

Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

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

Informations sur les interactions de Rasitrio

Une analyse pharmacocinétique de population chez des patients hypertendus n'a pas montré de modifications cliniquement pertinentes de l'exposition à l'état d'équilibre (ASC) et de la C_{max} de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide par rapport aux bithérapies correspondantes.

Médicaments agissant sur la kaliémie: L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide est atténué par l'effet d'épargne potassique de l'aliskiren. Cependant, cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique est susceptible d'être potentialisé par d'autres médicaments associés à une déplétion potassique et à une hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les corticoïdes, les laxatifs, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G, les dérivés de l'acide acétylsalicylique). A l'inverse, 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, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influencés par des perturbations de la kaliémie : Il est recommandé de contrôler régulièrement la kaliémie lorsque Rasitrio est administré avec des médicaments qui sont influencés par des perturbations de la kaliémie (par exemple glucosides digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs : Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Les AINS peuvent aussi diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide 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'administration de Rasitrio avec un AINS nécessite donc des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Informations sur les interactions de l'aliskiren

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- *Double blocage du SRAA*

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *Inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (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 (voir rubrique 4.2)

- *Jus de pamplemousse*

La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{\max} de l'aliskiren. La prise concomitante 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. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, 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, Rasitrio ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

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. 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, télithromycine, 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, des précautions devront être prises.

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et n'est pas recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *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'excretion 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 (OAT1). 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 interaction avec les inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)), 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.

- *Interactions avec les aliments*

Il a été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren (voir rubrique 4.2).

Absence d'interaction

- Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren 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 (\downarrow 28 %), l'amlodipine (\uparrow 29 %) ou la cimétidine (\uparrow 19 %) a conduit à des modifications de la C_{\max} ou de l'ASC de l'aliskiren 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 l'aliskiren ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de l'aliskiren 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 d'aliskiren ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.

- Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par l'aliskiren.

- *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 l'aliskiren. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité de l'aliskiren.

- *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 interaction avec le jus de pamplemousse).

Informations sur les interactions de l'amlodipine

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- *Inhibiteurs du CYP3A4*

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

- *Inducteurs du CYP3A4*

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

- *Jus de pamplemousse*

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

- *Dantrolène (perfusion)*

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

- Les effets hypotenseurs de l'amlodipine viennent s'ajouter aux effets hypotenseurs d'autres médicaments antihypertenseurs.

- L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.

Absence d'interaction

- Dans les études cliniques d'interaction, l'amlodipine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine, de la warfarine ou de la ciclosporine.

Informations sur les interactions de l'hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas d'administration concomitante :

Association déconseillée

- *Lithium*

Les diurétiques thiazidiques diminuant la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut donc être majoré avec l'hydrochlorothiazide. La co-administration de lithium et d'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée. Si cette association s'avère indispensable, la lithémie doit être surveillée étroitement pendant le traitement concomitant.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- *Alcool, barbituriques ou narcotiques*

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

- *Amantadine*

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables dus à l'amantadine.

- *Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux)*

Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

- *Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique*

Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

- *Médicaments anti-goutteux*

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

- *Médicaments pouvant induire des torsades de pointes*

En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.

- *Médicaments affectant la natrémie*

L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.

- *Bêta-bloquants et diazoxide*

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

- *Résines échangeuses d'ions*

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

- *Vitamine D et sels de calcium*

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

- *Myorelaxants non dépolarisants*

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

- *Agents cytotoxiques*

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

- *Digoxine ou autres digitaliques*

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les diurétiques thiazidiques favorisent l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

- *Méthylodopa*

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylodopa.

- *Produits de contraste iodés*

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

- *Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)*

L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/contraception chez les hommes et les femmes

Les professionnels de santé qui prescrivent Rasitrio doivent avertir les femmes en âge de procréer du risque potentiel pendant la grossesse. Le passage à un traitement antihypertenseur alternatif adapté doit être effectué avant une grossesse planifiée car Rasitrio ne doit pas être utilisé chez les femmes qui envisagent une grossesse.

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 système rénine-angiotensine-aldostérone ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme tout médicament agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'aliskiren ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

La sécurité d'emploi de l'amlodipine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Des études sur la reproduction chez le rat n'ont pas montré de toxicité sauf un retard de la date d'accouchement et une prolongation de la durée du travail à des doses 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour les hommes (voir rubrique 5.3). L'utilisation pendant la grossesse est uniquement recommandée lorsqu'il n'y a pas d'alternative plus sûre et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et pour le fœtus.

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Rasitrio ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse. Rasitrio est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

Si une grossesse est découverte pendant le traitement, Rasitrio doit être arrêté dès que possible.

Allaitement

On ne sait pas si l'aliskiren et/ou l'amlodipine sont excrétés dans le lait maternel. Chez la rate, l'aliskiren est excrété dans le lait.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation de Rasitrio pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Rasitrio est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

Fécondité

Il n'existe pas de données cliniques sur la fécondité en cas d'utilisation de Rasitrio.

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3). Chez le rat, la fertilité n'a pas été affectée pour des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour d'aliskiren et 4 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de Rasitrio.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si des patients prenant de l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, une somnolence, des céphalées, une fatigue ou des nausées, leur capacité de réaction peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide en association

Le profil de sécurité de Rasitrio présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques menées avec Rasitrio et sur le profil de sécurité connu de chaque composant, l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les données de sécurité d'emploi de Rasitrio chez des patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Rasitrio sont une hypotension et des sensations vertigineuses. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Rasitrio (aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide) et listés dans les paragraphes respectifs de chaque composant peuvent survenir avec Rasitrio.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Informations sur Rasitrio

Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique

L'œdème périphérique est un effet indésirable dose-dépendant connu de l'amlodipine et des cas ont également été rapportés avec l'aliskiren au cours de la commercialisation. Dans une étude contrôlée

de courte durée contre double comparateur actif, l'incidence des œdèmes périphériques observée avec Rasitrio a été de 7,1 % *versus* 8,0 % pour l'aliskiren/amlodipine, 4,1 % pour l'amlodipine/hydrochlorothiazide et 2,0 % pour l'aliskiren/hydrochlorothiazide en bithérapies.

Dans une étude contrôlée de courte durée contre comparateur actif, l'incidence de tous les effets indésirables potentiellement liés à une hypotension a été de 4,9 % avec Rasitrio *versus* 3,7 % au maximum avec les bithérapies. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence a été de 10,2 % avec Rasitrio *versus* 5,4 % au maximum avec les bithérapies.

Informations supplémentaires sur chacun des composants

D'autres effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent survenir avec Rasitrio, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Aliskiren

Les effets indésirables graves sont notamment des réactions anaphylactiques et des œdèmes 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 :

Les effets indésirables connus de l'aliskiren sont présentés dans le tableau ci-dessous en utilisant la même convention que celle décrite précédemment pour l'association fixe.

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité
Affections cardiaques	
Fréquent	Sensation vertigineuse
Peu fréquent	Palpitations, œdèmes périphériques
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
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), réactions au niveau de la muqueuse buccale, éruption cutanée, prurit, urticaire
Rare	Angioœdèmes, 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

*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 :

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et des angioédèmes sont survenus durant le traitement par l'aliskiren.

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 angioédèmes ou des réactions de type angioédème 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 angioédème (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.

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).

Investigations : 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, l'aliskiren 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 hématoците : 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 médicaments agissant sur le SRAA, 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. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique : Compte-tenu de données de tolérance limitées issues d'une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans traités par l'aliskiren, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants sont susceptibles d'être similaires à ceux observés chez les adultes hypertendus. Comme pour les autres bloqueurs du SRAA, les céphalées sont un effet indésirable fréquent chez les enfants traités par l'aliskiren.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, changements d'humeur (y compris anxiété), dépression
Rare	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, céphalées (notamment au début du traitement)
Peu fréquent	Tremblements, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision (y compris diplopie)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Très rare	Infarctus du myocarde, arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, rhinite
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, nausées
Peu fréquent	Vomissements, dyspepsie, modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation), sécheresse de la bouche
Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite, ictère, augmentation du taux d'enzymes hépatiques (principalement en rapport avec une cholestase)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, purpura, coloration anormale de la peau, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème
Très rare	Angioœdèmes, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Gonflement des chevilles
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, crampes musculaires, douleurs du dos
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Troubles mictionnels, nycturie, fréquence mictionnelle accrue
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Oedème, fatigue
Peu fréquent	Douleurs thoraciques, asthénie, douleurs, malaise

Investigations	
Peu fréquent	Prise de poids, perte de poids

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Ce médicament n'est plus autorisé

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celle contenues dans Rasitrio. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, y compris par l'hydrochlorothiazide :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie, parfois avec purpura
Très rare	Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie
Fréquent	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, aggravation du diabète
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Sensations vertigineuses, maux de tête, paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées modérées et vomissements
Rare	Gêne abdominale, constipation, diarrhées
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruption
Rare	Réactions de photosensibilité
Très rare	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Asthénie, pyrexie

Investigations

Très fréquent	Elévations du cholestérol et des triglycérides
Rare	Glycosurie

4.9 Surdosage

Symptômes

L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage par Rasitrio, en raison de l'effet antihypertenseur de l'association d'aliskiren, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide.

Avec l'aliskiren, l'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren.

Avec l'amlodipine, les données disponibles suggèrent qu'un surdosage massif pourrait entraîner une importante vasodilatation périphérique et, possiblement, une tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées, pouvant conduire jusqu'à un choc d'évolution fatale ont été rapportées avec l'amlodipine.

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

Traitement

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

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec l'amlodipine demande une surveillance cardiovasculaire active, comprenant une surveillance fréquente des fonctions cardiaque et respiratoire, une élévation des extrémités et une surveillance des volumes circulants et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut aider à rétablir le tonus vasculaire et la pression artérielle, sous réserve qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Du gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. L'administration de charbon à des volontaires sains dans les deux heures suivant l'ingestion de 10 mg d'amlodipine a réduit le taux d'absorption de l'amlodipine.

L'amlodipine étant fortement liée aux protéines, la dialyse n'est probablement pas bénéfique.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de la rénine ; code ATC : C09XA54

Rasitrio associe trois substances actives antihypertensives possédant des mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension

artérielle essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine, l'amlodipine à la classe des inhibiteurs calciques et l'hydrochlorothiazide à la classe des diurétiques thiazidiques. Lorsqu'ils sont associés, les effets consolidés de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, de la vasodilatation canaux calciques dépendante et de l'excrétion du chlorure de sodium entraînent une diminution de la pression artérielle d'une amplitude plus importante que les bithérapies correspondantes.

Association aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Chez les patients hypertendus, l'administration de Rasitrio une fois par jour a induit des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique, qui ont été maintenues pendant l'intervalle de dose de 24 heures. La réduction de la pression artérielle plus importante de Rasitrio par rapport à chaque bithérapie a été observée à chaque heure, y compris les premières heures du matin avec la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.

Rasitrio a été étudié dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre comparateur actif menée chez 1 181 patients dont 773 patients présentaient une hypertension artérielle modérée (PAS_{ma} 160-180 mmHg) et 408 patients une hypertension artérielle sévère (PAS_{ma} > 180 mmHg) au début de l'étude. Un grand nombre de patients étaient obèses (49 %) et plus de 14 % de la population totale était diabétique. Pendant les 4 premières semaines de traitement en double aveugle, les patients ont reçu l'association triple aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N = 308), ou les bithérapies aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N = 295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N = 282) et amlodipine/HCTZ 5/12,5 mg (N = 295). Après 4 semaines, les doses ont été augmentées pour 4 semaines supplémentaires de traitement en double aveugle à 300/10/25 mg d'aliskiren/amlodipine/HCTZ, 300/25 mg d'aliskiren/HCTZ, 300/10 mg d'aliskiren/amlodipine et 10/25 mg d'amlodipine/HCTZ.

Dans cette étude, Rasitrio administré à la dose de 300/10/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle moyenne (systolique/diastolique) statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales de 37,9/20,6 mmHg *versus* 31,4/18,0 mmHg avec l'association aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 30,8/17,0 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) chez les patients présentant une hypertension artérielle modérée à sévère. Chez les patients présentant une hypertension artérielle sévère (PAS \geq 180 mmHg), la réduction de la pression artérielle par rapport aux valeurs initiales avec Rasitrio et les bithérapies a été respectivement de 49,5/22,5 mmHg *versus* 38,1/17,6 mmHg avec l'association aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 39,9/17,8 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg). Dans un sous-groupe de 588 patients chez lesquels les patients de plus de 65 ans ont été rarement représentés et les patients de plus de 75 ans ont été très rarement représentés, l'association d'aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (300/10/25 mg) a induit une réduction de la pression artérielle moyenne (systolique/diastolique) de 39,7/21,1 mmHg par rapport aux valeurs initiales *versus* 31,3/18,74 mmHg avec l'aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 29,2/16,4 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence entre les résultats de pression artérielle systolique (PAS) \geq 10 mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale). L'effet de Rasitrio a été observé dès une semaine après l'instauration du traitement. Chez les patients présentant une hypertension artérielle modérée à sévère l'effet antihypertenseur a été indépendant de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'indice de masse corporelle et des troubles associés au surpoids (syndrome métabolique et diabète).

Rasitrio a été associé à une diminution significative de l'activité rénine plasmatique (ARP) (-34 %) par rapport au début de l'étude, tandis que l'ARP a augmenté (+170 %) avec la bithérapie amlodipine/hydrochlorothiazide. Les implications cliniques de ces différences de l'effet sur l'ARP sont inconnues actuellement.

Dans une étude de tolérance en ouvert de 28 à 54 semaines, l'efficacité antihypertensive a été mesurée en tant que critère secondaire et Rasitrio à la dose de 300/10/25 mg a entraîné des réductions de la

pression artérielles moyennes (systolique/diastolique) de 37,3/21,8 mmHg sur les 28 à 54 semaines de traitement. L'efficacité de Rasitrio a été maintenue pendant un an de traitement, sans diminution de l'effet observé.

Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre comparateur actif de 36 semaines menée chez des patients âgés dont la pression artérielle n'était pas contrôlée par 300/25 mg d'aliskiren/HCTZ (PAS \geq 140 mmHg), des réductions supplémentaires cliniquement significatives de la PA ont été observées à la fin de l'étude (semaine 36) chez les patients qui avaient reçu Rasitrio à la dose de 300/10/25 mg (réductions de la PASma/PADma de 15,0/8,6 mmHg à la semaine 22 à 30,8/14,1 mmHg à la semaine 36).

Dans les études cliniques achevées, Rasitrio a été administré à plus de 1 155 patients, dont 182 patients traités pendant un an ou plus. Le traitement par Rasitrio a été bien toléré aux doses allant jusqu'à 300 mg/10 mg/25 mg, avec une incidence globale d'événements indésirables similaire à celle observée avec les bithérapies correspondantes, à l'exception de l'hypotension symptomatique. Dans une étude contrôlée de courte durée, l'incidence de tous les effets indésirables potentiellement liés à l'hypotension a été de 4,9 % avec Rasitrio *versus* 3,7 % au maximum avec les bithérapies. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence a été de 10,2 % avec Rasitrio *versus* 5,4 % au maximum avec les bithérapies.

Il n'a pas été observé de corrélation entre l'incidence d'événements indésirables et le sexe, l'âge (à l'exception de l'hypotension symptomatique), l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Les événements indésirables ont été généralement transitoires et d'intensité légère. Il n'existe que des données de sécurité très limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans ou chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires majeures. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable clinique ont été de 3,6 % avec Rasitrio *versus* 2,4 % avec l'aliskiren/amlodipine, 0,7 % avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide et 2,7 % avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Aliskiren

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

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 médicaments inhibant le SRAA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) 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 médicaments antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Hypertension

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 de médicaments antihypertenseurs, dont les IEC et les ARAII. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), 300 mg d'aliskiren 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. L'aliskiren a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide.

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 gériatriques hypertendus âgés de 65 ans ou plus et chez des patients gériatriques âgés de 75 ans ou plus (30 %) 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.

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 médicaments 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 de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,11 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 1,00, 1,23, $p = 0,05$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo (37,9 % *versus* 30,2 %). En particulier, il a été observé une augmentation de l'incidence de l'altération de la fonction rénale (14,0 % *versus* 12,1 %), de l'hyperkaliémie (38,9 % *versus* 28,8 %), d'événements liés à une hypotension (19,7 % *versus* 16,2 %) et d'accidents vasculaires cérébraux adjudiqués (3,4 % *versus* 2,6 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les effets de l'aliskiren sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ne sont actuellement pas connus.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité à long terme de l'aliskiren chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

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.

Amlodipine

L'amlodipine contenue dans Rasiurio inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines.

La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours.

Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de co-administration avec des bêtabloquants chez l'homme.

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

L'amlodipine a démontré des effets cliniques bénéfiques chez les patients présentant un angor stable chronique, un angor vasospastique et une maladie coronarienne confirmée par angiographie.

Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque futur d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Utilisation chez les patients hypertendus

Une étude de morbi-mortalité randomisée en double aveugle intitulée *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* a été menée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IEC) en traitements de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie cardiaque coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl ou < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère principal entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), $p = 0,65$. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (élément d'un critère composite d'événements cardiovasculaires combinés) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], $p < 0,001$). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toute cause entre les traitements à base d'amlodipine et de chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Hydrochlorothiazide

Le tubule contourné distal rénal est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Le site de liaison principal pour l'action diurétique thiazidique est le récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal qui inhibe le transport du NaCl dans le tubule contourné distal. Les diurétiques thiazidiques agissent en inhibant le cotransporteur Na⁺-Cl⁻ par compétition pour le site Cl⁻, ce qui agit ainsi sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire, et une diminution de la kaliémie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rasitrio dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension artérielle essentielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide en association

Après administration orale d'un comprimé de l'association fixe d'aliskiren, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide, les concentrations maximales sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'aliskiren, en 8 heures pour l'amlodipine et en 2 à 3 heures pour l'hydrochlorothiazide. Après administration d'un comprimé de l'association fixe, la vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sont similaires à celles observées lorsque les composants sont administrés sous forme de composants individuels.

Les résultats d'une étude de l'effet des aliments au cours de laquelle le comprimé de 300/10/25 mg en association fixe a été administré avec un repas à haute teneur en graisse classique ont montré que les aliments induisaient une diminution de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption de l'aliskiren contenu dans le comprimé en association fixe, similaire à celle observée avec l'aliskiren en monothérapie. Les aliments n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide dans le comprimé en association fixe.

Aliskiren

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. 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.

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

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.

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants (âgés de 6-17 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 données disponibles 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).

Amlodipine

Absorption

Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 % et 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites étant excrétés dans les urines.

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue.

Linéarité

L'amlodipine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose thérapeutique de 5 mg à 10 mg.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures).

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %) essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant trois fois environ le niveau plasmatique.

Biotransformation et élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Linéarité

L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

En raison de la présence du composant hydrochlorothiazide, Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie ou une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir

rubrique 4.3). Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 4.2).

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 d'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'aliskiren n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

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).

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Comme il peut être attendu pour un composé éliminé presque exclusivement par les reins, la fonction rénale a un effet notable sur la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide. En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

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 modérée.

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation de l'ASC d'environ 40 à 60 %. Il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients gériatriques

Il n'existe pas de données concernant l'exposition systémique après l'administration de Rasitrio chez les patients gériatriques. Lorsque l'aliskiren est administré seul, l'ASC est plus élevée de 50 % chez les sujets gériatriques (plus de 65 ans) que chez les sujets jeunes. Le temps d'obtention des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les

patients jeunes. Chez les patients gériatriques, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, avec par conséquent des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination. Par conséquent, des précautions particulières lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans et plus, et une prudence extrême chez les patients âgés de 75 ans et plus sont recommandées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes. Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'effet de l'hydrochlorothiazide chez les patients âgés.

Population pédiatrique (en dessous de 18 ans)

La pharmacocinétique de Rasitrio n'a pas été étudiée. Une étude de pharmacocinétique de population a été menée chez 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans (dont 34 patients âgés de 6 à 12 ans et 28 patients âgés de 13 à 17 ans) recevant entre 1,25 et 20 mg d'amlodipine administrée une ou deux fois par jour. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et les adolescents âgés de 13 à 17 ans la clairance orale typique (CL/F) était de 22,5 et 27,4 l/h respectivement chez les garçons et de 16,4 et 21,3 l/h respectivement chez les filles. Une grande variabilité en termes d'exposition entre les individus a été observée. Les données rapportées chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aliskiren/hydrochlorothiazide et aliskiren/amlodipine

Il n'a pas été réalisé d'études non-cliniques de toxicologie de Rasitrio seul car ces études ont été menées pour chaque composant individuel.

Les profils de toxicité de l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide et d'aliskiren/amlodipine ont été bien caractérisés dans les études précliniques. Les deux associations ont été généralement bien tolérées chez le rat. Les résultats des études de toxicité par voie orale de 2 et 13 semaines correspondaient à ceux observés pour chaque composant individuel.

Aliskiren

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, 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 carcinogénité 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 essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

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).

Les études de pharmacologie de sécurité 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 étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

Amlodipine

Les données de sécurité cliniques et non-cliniques de l'amlodipine sont bien établies.

Reprotoxicité

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié à la substance active que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

Hydrochlorothiazide

Les études précliniques destinées à étayer l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ont inclus des tests de génotoxicité *in vitro* et des études de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité chez le rongeur. Il existe de larges données cliniques pour l'hydrochlorothiazide et celles-ci sont mentionnées aux rubriques appropriées.

Chez la souris et le rat, l'hydrochlorothiazide n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des mâles et des femelles dans les études où ces animaux ont reçu dans leur alimentation des doses allant jusqu'à 100 et 4 mg/kg/jour respectivement avant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses d'hydrochlorothiazide chez la souris et le rat représentent respectivement 19 et 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base mg/m². (En prenant pour hypothèse pour les calculs une dose de 25 mg/jour et un poids corporel du patient de 60 kg).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Talc

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
2 ans

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
2 ans

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :
18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56, 98 comprimés

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
Conditionnement simple contenant 30, 90 comprimés

Conditionnement en dose unitaire (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
contenant 56x1 comprimé

Conditionnement multiple en dose unitaire (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à
l'unité) contenant 98x1 comprimé (2 boîtes de 49x1)

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :

Conditionnement simple contenant 14, 28, 56 comprimés

Conditionnement multiple contenant 98 comprimés (2 boîtes de 49)

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 MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/001-012

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

Date de première autorisation : 22 novembre 2011

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A 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>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate), 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose clair, convexe ovoïde à bord biseauté, portant l'inscription « LIL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rasitrio est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de Rasitrio est d'un comprimé par jour.

Les patients traités par l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés pris en même temps à la même heure de la journée peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Rasitrio contenant les mêmes doses de composants.

L'association à dose fixe ne doit être utilisée que lorsqu'un effet stable sur chacun des composants pris en même temps a été établi après l'augmentation posologique. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Populations particulières

Patients âgés de 65 ans et plus

Un risque accru d'événements indésirables liés à l'hypotension a été mis en évidence chez les patients âgés de 65 ans ou plus traités par Rasitrio. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez ce groupe de patients 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.

Patients âgés de 75 ans et plus

Des données très limitées sont disponibles concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus

doit être restreinte aux patients dont la pression artérielle est contrôlée par l'association libre d'aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide administrés de façon concomitante, sans problème de sécurité d'emploi, notamment d'hypotension. Une prudence extrême est recommandée, comprenant une surveillance plus fréquente de la pression artérielle (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé compris entre 89-60 ml/min/1,73 m² et 59-30 ml/min/1,73 m² respectivement) (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Rasitrio est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante de Rasitrio avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Rasitrio doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou chez les patients présentant une maladie évolutive du foie. Aucune recommandation de posologie de l'amlodipine n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rasitrio chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Rasitrio doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Rasitrio ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à d'autres dérivés de la dihydropyridine ou à d'autres dérivés sulfamidés.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatrémie, hypercalcémie, hyperuricémie symptomatique et hypokaliémie réfractaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine), (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

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

Comme avec tout médicament antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

La fréquence d'hypotension symptomatique a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasitrio que chez les patients traités par les bithérapies d'aliskiren/amlodipine, d'aliskiren/hydrochlorothiazide ou d'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients, mais elles sont plus susceptibles de se produire chez les patients allergiques et asthmatiques.

Lupus érythémateux

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

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

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 système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) n'est donc pas recommandée. Une surveillance étroite de la pression artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes devra être effectuée si une co-administration est jugée absolument nécessaire.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Patients gériatriques âgés de 65 ans et plus

Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans ou plus. La fréquence d'hypotension symptomatique a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasitrio que chez les patients traités par les bithérapies d'aliskiren/amlodipine, d'aliskiren/hydrochlorothiazide ou d'amlodipine/hydrochlorothiazide. Les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à l'hypotension après un traitement par Rasitrio (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Patients gériatriques âgés de 75 ans et plus

Des données très limitées d'efficacité et de sécurité sont disponibles concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Une prudence extrême est recommandée, comprenant une surveillance plus fréquente de la pression artérielle (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque futur d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaires pour Rasitrio chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (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).

Risque d'hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Rasitrio 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 Rasitrio, ou alors le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite.

Déséquilibre électrolytique

Le traitement par Rasitrio ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide Rasitrio doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une hypokaliémie. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse importante, les patients ayant un apport oral d'électrolytes inadéquat et les patients recevant un traitement concomitant avec des corticoïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

A l'inverse, 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. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Rasitrio, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Rasitrio doit être interrompu en

cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Il n'a pas été mis en évidence que Rasitrio pouvait réduire ou prévenir l'hyponatrémie induite par les diurétiques. En général, la déplétion chlorée est légère et ne nécessite pas de traitement.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Rasitrio chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, de créatinine et d'acide urique. Il n'existe pas de données chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère (créatininémie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ 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 débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients hypertendus atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou les patients présentant une anurie (voir rubriques 4.2 et 4.3). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Comme pour les autres médicaments agissant sur le SRAA, des précautions doivent être prises lorsque Rasitrio 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 ou prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 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.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Rasitrio chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente ; des précautions doivent être prises chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients hypertendus présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2). Des précautions doivent être prises en cas d'administration de Rasitrio chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou une maladie évolutive du foie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies.

Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une précaution particulière s'impose en cas d'administration d'amlodipine chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral, ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux chez les patients diabétiques durant le traitement par Rasitrio. L'utilisation concomitante de Rasitrio avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète (voir rubrique 4.3).

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique (voir rubrique 4.3). L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Rasitrio doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, 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 angioedèmes

Des réactions anaphylactiques ont été observées au cours du traitement par l'aliskiren depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des cas d'angioedèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioedème (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'angioedème ou des symptômes évocateurs d'un angioedème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème, 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 angioedèmes ou des réactions de type angioedème ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'aliskiren avec des IEC et/ou des ARAII (voir rubrique 4.8).

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

Les patients ayant des antécédents d'angioedème peuvent avoir un risque accru de développer un angioedème 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'angioedème 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 angioedème, Rasitrio 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.

Photosensibilité

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

Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

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

Informations sur les interactions de Rasitrio

Une analyse pharmacocinétique de population chez des patients hypertendus n'a pas montré de modifications cliniquement pertinentes de l'exposition à l'état d'équilibre (ASC) et de la C_{max} de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide par rapport aux bithérapies correspondantes.

Médicaments agissant sur la kaliémie: L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide est atténué par l'effet d'épargne potassique de l'aliskiren. Cependant, cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique est susceptible d'être potentialisé par d'autres médicaments associés à une déplétion potassique et à une hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les corticoïdes, les laxatifs, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G, les dérivés de l'acide acétylsalicylique). A l'inverse, 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, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influencés par des perturbations de la kaliémie : Il est recommandé de contrôler régulièrement la kaliémie lorsque Rasitrio est administré avec des médicaments qui sont influencés par des perturbations de la kaliémie (par exemple glucosides digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs : Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Les AINS peuvent aussi diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide 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'administration de Rasitrio avec un AINS nécessite donc des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Informations sur les interactions de l'aliskiren

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- *Double blocage du SRAA*

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *Inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (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 (voir rubrique 4.2)

- *Jus de pamplemousse*

La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{\max} de l'aliskiren. La prise concomitante 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. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, 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, Rasitrio ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

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. 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, télithromycine, 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, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-

indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) et n'est pas recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *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'excretion 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 (OAT1). 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 interaction avec les inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)), 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.

- *Interactions avec les aliments*

Il a été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren (voir rubrique 4.2).

Absence d'interaction

- Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren 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 l'aliskiren 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 l'aliskiren ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de l'aliskiren 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 d'aliskiren ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.
- Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par l'aliskiren.

- *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 l'aliskiren. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité de l'aliskiren.

- *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 interaction avec le jus de pamplemousse).

Informations sur les interactions de l'amlodipine

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- *Inhibiteurs du CYP3A4*

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

- *Inducteurs du CYP3A4*

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

- *Jus de pamplemousse*

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

- *Dantrolène (perfusion)*

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

- Les effets hypotenseurs de l'amlodipine viennent s'ajouter aux effets hypotenseurs d'autres médicaments antihypertenseurs.

- L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.

Absence d'interaction

- Dans les études cliniques d'interaction, l'amlodipine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine, de la warfarine ou de la ciclosporine.

Informations sur les interactions de l'hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas d'administration concomitante :

Association déconseillée

- *Lithium*

Les diurétiques thiazidiques diminuant la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut donc être majoré avec l'hydrochlorothiazide. La co-administration de lithium et d'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée. Si cette association s'avère indispensable, la lithémie doit être surveillée étroitement pendant le traitement concomitant.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- *Alcool, barbituriques ou narcotiques*

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

- *Amantadine*

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables dus à l'amantadine.

- *Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux)*

Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

- *Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique*

Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

- *Médicaments anti-goutteux*

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

- *Médicaments pouvant induire des torsades de pointes*

En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.

- *Médicaments affectant la natrémie*

L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.

- *Bêta-bloquants et diazoxide*

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

- *Résines échangeuses d'ions*

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

- *Vitamine D et sels de calcium*

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

- *Myorelaxants non dépolarisants*

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

- *Agents cytotoxiques*

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

- *Digoxine ou autres digitaliques*

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les diurétiques thiazidiques favorisent l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

- *Méthyl dopa*

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyl dopa.

- *Produits de contraste iodés*

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

- *Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)*

L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/contraception chez les hommes et les femmes

Les professionnels de santé qui prescrivent Rasitrio doivent avertir les femmes en âge de procréer du risque potentiel pendant la grossesse. Le passage à un traitement antihypertenseur alternatif adapté doit être effectué avant une grossesse planifiée car Rasitrio ne doit pas être utilisé chez les femmes qui envisagent une grossesse.

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 système rénine-angiotensine-aldostérone ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme tout médicament agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'aliskiren ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

La sécurité d'emploi de l'amlodipine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Des études sur la reproduction chez le rat n'ont pas montré de toxicité sauf un retard de la date d'accouchement et une prolongation de la durée du travail à des doses 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour les hommes (voir rubrique 5.3). L'utilisation pendant la grossesse est uniquement recommandée lorsqu'il n'y a pas d'alternative plus sûre et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et pour le fœtus.

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Rasitrio ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse. Rasitrio est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

Si une grossesse est découverte pendant le traitement, Rasitrio doit être arrêté dès que possible.

Allaitement

On ne sait pas si l'aliskiren et/ou l'amlodipine sont excrétés dans le lait maternel. Chez la rate, l'aliskiren est excrété dans le lait.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation de Rasitrio pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Rasitrio est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

Fécondité

Il n'existe pas de données cliniques sur la fécondité en cas d'utilisation de Rasitrio.

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3). Chez le rat, la fertilité n'a pas été affectée pour des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour d'aliskiren et 4 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de Rasitrio.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si des patients prenant de l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, une somnolence, des céphalées, une fatigue ou des nausées, leur capacité de réaction peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide en association

Le profil de sécurité de Rasitrio présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques menées avec Rasitrio et sur le profil de sécurité connu de chaque composant, l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les données de sécurité d'emploi de Rasitrio chez des patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Rasitrio sont une hypotension et des sensations vertigineuses. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Rasitrio (aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide) et listés dans les paragraphes respectifs de chaque composant peuvent survenir avec Rasitrio.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Informations sur Rasitrio

Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique

L'œdème périphérique est un effet indésirable dose-dépendant connu de l'amlodipine et des cas ont également été rapportés avec l'aliskiren au cours de la commercialisation. Dans une étude contrôlée

de courte durée contre double comparateur actif, l'incidence des œdèmes périphériques observée avec Rasitrio a été de 7,1 % *versus* 8,0 % pour l'aliskiren/amlodipine, 4,1 % pour l'amlodipine/hydrochlorothiazide et 2,0 % pour l'aliskiren/hydrochlorothiazide en bithérapies.

Dans une étude contrôlée de courte durée contre comparateur actif, l'incidence de tous les effets indésirables potentiellement liés à une hypotension a été de 4,9 % avec Rasitrio *versus* 3,7 % au maximum avec les bithérapies. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence a été de 10,2 % avec Rasitrio *versus* 5,4 % au maximum avec les bithérapies.

Informations supplémentaires sur chacun des composants

D'autres effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent survenir avec Rasitrio, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Aliskiren

Les effets indésirables graves sont notamment des réactions anaphylactiques et des œdèmes 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 :

Les effets indésirables connus de l'aliskiren sont présentés dans le tableau ci-dessous en utilisant la même convention que celle décrite précédemment pour l'association fixe.

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité
Affections cardiaques	
Fréquent	Sensation vertigineuse
Peu fréquent	Palpitations, œdèmes périphériques
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
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), réactions au niveau de la muqueuse buccale, éruption cutanée, prurit, urticaire
Rare	Angioœdèmes, 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

*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 :

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et des angioédèmes sont survenus durant le traitement par l'aliskiren.

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 angioédèmes ou des réactions de type angioédème 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 angioédème (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.

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).

Investigations : 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, l'aliskiren 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 hématoците : 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 médicaments agissant sur le SRAA, 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. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique : Compte-tenu de données de tolérance limitées issues d'une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans traités par l'aliskiren, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants sont susceptibles d'être similaires à ceux observés chez les adultes hypertendus. Comme pour les autres bloqueurs du SRAA, les céphalées sont un effet indésirable fréquent chez les enfants traités par l'aliskiren.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, changements d'humeur (y compris anxiété), dépression
Rare	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, céphalées (notamment au début du traitement)
Peu fréquent	Tremblements, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision (y compris diplopie)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Très rare	Infarctus du myocarde, arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, rhinite
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, nausées
Peu fréquent	Vomissements, dyspepsie, modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation), sécheresse de la bouche
Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite, ictère, augmentation du taux d'enzymes hépatiques (principalement en rapport avec une cholestase)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, purpura, coloration anormale de la peau, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème
Très rare	Angioœdèmes, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Gonflement des chevilles
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, crampes musculaires, douleurs du dos
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Troubles mictionnels, nycturie, fréquence mictionnelle accrue
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Oedème, fatigue
Peu fréquent	Douleurs thoraciques, asthénie, douleurs, malaise

Investigations	
Peu fréquent	Prise de poids, perte de poids

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Ce médicament n'est plus autorisé

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celle contenues dans Rasitrio. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, y compris par l'hydrochlorothiazide :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie, parfois avec purpura
Très rare	Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie
Fréquent	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, aggravation du diabète
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Sensations vertigineuses, maux de tête, paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées modérées et vomissements
Rare	Gêne abdominale, constipation, diarrhées
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruption
Rare	Réactions de photosensibilité
Très rare	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Asthénie, pyrexie

Investigations

Très fréquent	Elévations du cholestérol et des triglycérides
Rare	Glycosurie

4.9 Surdosage

Symptômes

L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage par Rasitrio, en raison de l'effet antihypertenseur de l'association d'aliskiren, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide.

Avec l'aliskiren, l'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren.

Avec l'amlodipine, les données disponibles suggèrent qu'un surdosage massif pourrait entraîner une importante vasodilatation périphérique et, possiblement, une tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées, pouvant conduire jusqu'à un choc d'évolution fatale ont été rapportées avec l'amlodipine.

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

Traitement

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

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec l'amlodipine demande une surveillance cardiovasculaire active, comprenant une surveillance fréquente des fonctions cardiaque et respiratoire, une élévation des extrémités et une surveillance des volumes circulants et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut aider à rétablir le tonus vasculaire et la pression artérielle, sous réserve qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Du gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. L'administration de charbon à des volontaires sains dans les deux heures suivant l'ingestion de 10 mg d'amlodipine a réduit le taux d'absorption de l'amlodipine.

L'amlodipine étant fortement liée aux protéines, la dialyse n'est probablement pas bénéfique.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de la rénine ; code ATC : C09XA54

Rasitrio associe trois substances actives antihypertensives possédant des mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension

artérielle essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine, l'amlodipine à la classe des inhibiteurs calciques et l'hydrochlorothiazide à la classe des diurétiques thiazidiques. Lorsqu'ils sont associés, les effets consolidés de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, de la vasodilatation canaux calciques dépendante et de l'excrétion du chlorure de sodium entraînent une diminution de la pression artérielle d'une amplitude plus importante que les bithérapies correspondantes.

Association aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Chez les patients hypertendus, l'administration de Rasitrio une fois par jour a induit des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique, qui ont été maintenues pendant l'intervalle de dose de 24 heures. La réduction de la pression artérielle plus importante de Rasitrio par rapport à chaque bithérapie a été observée à chaque heure, y compris les premières heures du matin avec la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.

Rasitrio a été étudié dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre comparateur actif menée chez 1 181 patients dont 773 patients présentaient une hypertension artérielle modérée (PAS_{ma} 160-180 mmHg) et 408 patients une hypertension artérielle sévère (PAS_{ma} > 180 mmHg) au début de l'étude. Un grand nombre de patients étaient obèses (49 %) et plus de 14 % de la population totale était diabétique. Pendant les 4 premières semaines de traitement en double aveugle, les patients ont reçu l'association triple aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N = 308), ou les bithérapies aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N = 295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N = 282) et amlodipine/HCTZ 5/12,5 mg (N = 295). Après 4 semaines, les doses ont été augmentées pour 4 semaines supplémentaires de traitement en double aveugle à 300/10/25 mg d'aliskiren/amlodipine/HCTZ, 300/25 mg d'aliskiren/HCTZ, 300/10 mg d'aliskiren/amlodipine et 10/25 mg d'amlodipine/HCTZ.

Dans cette étude, Rasitrio administré à la dose de 300/10/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle moyenne (systolique/diastolique) statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales de 37,9/20,6 mmHg *versus* 31,4/18,0 mmHg avec l'association aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 30,8/17,0 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) chez les patients présentant une hypertension artérielle modérée à sévère. Chez les patients présentant une hypertension artérielle sévère (PAS \geq 180 mmHg), la réduction de la pression artérielle par rapport aux valeurs initiales avec Rasitrio et les bithérapies a été respectivement de 49,5/22,5 mmHg *versus* 38,1/17,6 mmHg avec l'association aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 39,9/17,8 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg). Dans un sous-groupe de 588 patients chez lesquels les patients de plus de 65 ans ont été rarement représentés et les patients de plus de 75 ans ont été très rarement représentés, l'association d'aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (300/10/25 mg) a induit une réduction de la pression artérielle moyenne (systolique/diastolique) de 39,7/21,1 mmHg par rapport aux valeurs initiales *versus* 31,3/18,74 mmHg avec l'aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 29,2/16,4 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence entre les résultats de pression artérielle systolique (PAS) \geq 10 mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale). L'effet de Rasitrio a été observé dès une semaine après l'instauration du traitement. Chez les patients présentant une hypertension artérielle modérée à sévère l'effet antihypertenseur a été indépendant de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'indice de masse corporelle et des troubles associés au surpoids (syndrome métabolique et diabète).

Rasitrio a été associé à une diminution significative de l'activité rénine plasmatique (ARP) (-34 %) par rapport au début de l'étude, tandis que l'ARP a augmenté (+170 %) avec la bithérapie amlodipine/hydrochlorothiazide. Les implications cliniques de ces différences de l'effet sur l'ARP sont inconnues actuellement.

Dans une étude de tolérance en ouvert de 28 à 54 semaines, l'efficacité antihypertensive a été mesurée en tant que critère secondaire et Rasitrio à la dose de 300/10/25 mg a entraîné des réductions de la

pression artérielles moyennes (systolique/diastolique) de 37,3/21,8 mmHg sur les 28 à 54 semaines de traitement. L'efficacité de Rasitrio a été maintenue pendant un an de traitement, sans diminution de l'effet observé.

Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre comparateur actif de 36 semaines menée chez des patients âgés dont la pression artérielle n'était pas contrôlée par 300/25 mg d'aliskiren/HCTZ (PAS \geq 140 mmHg), des réductions supplémentaires cliniquement significatives de la PA ont été observées à la fin de l'étude (semaine 36) chez les patients qui avaient reçu Rasitrio à la dose de 300/10/25 mg (réductions de la PASma/PADma de 15,0/8,6 mmHg à la semaine 22 à 30,8/14,1 mmHg à la semaine 36).

Dans les études cliniques achevées, Rasitrio a été administré à plus de 1 155 patients, dont 182 patients traités pendant un an ou plus. Le traitement par Rasitrio a été bien toléré aux doses allant jusqu'à 300 mg/10 mg/25 mg, avec une incidence globale d'événements indésirables similaire à celle observée avec les bithérapies correspondantes, à l'exception de l'hypotension symptomatique. Dans une étude contrôlée de courte durée, l'incidence de tous les effets indésirables potentiellement liés à l'hypotension a été de 4,9 % avec Rasitrio *versus* 3,7 % au maximum avec les bithérapies. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence a été de 10,2 % avec Rasitrio *versus* 5,4 % au maximum avec les bithérapies.

Il n'a pas été observé de corrélation entre l'incidence d'événements indésirables et le sexe, l'âge (à l'exception de l'hypotension symptomatique), l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Les événements indésirables ont été généralement transitoires et d'intensité légère. Il n'existe que des données de sécurité très limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans ou chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires majeures. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable clinique ont été de 3,6 % avec Rasitrio *versus* 2,4 % avec l'aliskiren/amlodipine, 0,7 % avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide et 2,7 % avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Aliskiren

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

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 médicaments inhibant le SRAA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) 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 médicaments antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Hypertension

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 de médicaments antihypertenseurs, dont les IEC et les ARAII. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), 300 mg d'aliskiren 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. L'aliskiren a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide.

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. 3,0 %).

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients gériatriques hypertendus âgés de 65 ans ou plus et chez des patients gériatriques âgés de 75 ans ou plus (30 %) 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.

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 médicaments 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 de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,11 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 1,00, 1,23, $p = 0,05$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo (37,9 % *versus* 30,2 %). En particulier, il a été observé une augmentation de l'incidence de l'altération de la fonction rénale (14,0 % *versus* 12,1 %), de l'hyperkaliémie (38,9 % *versus* 28,8 %), d'événements liés à une hypotension (19,7 % *versus* 16,2 %) et d'accidents vasculaires cérébraux adjudiqués (3,4 % *versus* 2,6 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les effets de l'aliskiren sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ne sont actuellement pas connus.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité à long terme de l'aliskiren chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

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.

Amlodipine

L'amlodipine contenue dans Rasiurio inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines.

La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours.

Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de co-administration avec des bêtabloquants chez l'homme.

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

L'amlodipine a démontré des effets cliniques bénéfiques chez les patients présentant un angor stable chronique, un angor vasospastique et une maladie coronarienne confirmée par angiographie.

Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque futur d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Utilisation chez les patients hypertendus

Une étude de morbi-mortalité randomisée en double aveugle intitulée *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* a été menée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IEC) en traitements de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie cardiaque coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl ou < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère principal entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), $p = 0,65$. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (élément d'un critère composite d'événements cardiovasculaires combinés) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], $p < 0,001$). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toute cause entre les traitements à base d'amlodipine et de chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Hydrochlorothiazide

Le tubule contourné distal rénal est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Le site de liaison principal pour l'action diurétique thiazidique est le récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal qui inhibe le transport du NaCl dans le tubule contourné distal. Les diurétiques thiazidiques agissent en inhibant le cotransporteur Na⁺-Cl⁻ par compétition pour le site Cl⁻, ce qui agit ainsi sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire, et une diminution de la kaliémie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rasitrio dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension artérielle essentielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide en association

Après administration orale d'un comprimé de l'association fixe d'aliskiren, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide, les concentrations maximales sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'aliskiren, en 8 heures pour l'amlodipine et en 2 à 3 heures pour l'hydrochlorothiazide. Après administration d'un comprimé de l'association fixe, la vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sont similaires à celles observées lorsque les composants sont administrés sous forme de composants individuels.

Les résultats d'une étude de l'effet des aliments au cours de laquelle le comprimé de 300/10/25 mg en association fixe a été administré avec un repas à haute teneur en graisse classique ont montré que les aliments induisaient une diminution de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption de l'aliskiren contenu dans le comprimé en association fixe, similaire à celle observée avec l'aliskiren en monothérapie. Les aliments n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide dans le comprimé en association fixe.

Aliskiren

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. 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.

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

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.

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants (âgés de 6-17 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 données disponibles 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).

Amlodipine

Absorption

Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 % et 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites étant excrétés dans les urines.

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue.

Linéarité

L'amlodipine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose thérapeutique de 5 mg à 10 mg.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures).

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %) essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant trois fois environ le niveau plasmatique.

Biotransformation et élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Linéarité

L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

En raison de la présence du composant hydrochlorothiazide, Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie ou une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir

rubrique 4.3). Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 4.2).

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 d'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'aliskiren n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

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).

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Comme il peut être attendu pour un composé éliminé presque exclusivement par les reins, la fonction rénale a un effet notable sur la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide. En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

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 modérée.

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation de l'ASC d'environ 40 à 60 %. Il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients gériatriques

Il n'existe pas de données concernant l'exposition systémique après l'administration de Rasitrio chez les patients gériatriques. Lorsque l'aliskiren est administré seul, l'ASC est plus élevée de 50 % chez les sujets gériatriques (plus de 65 ans) que chez les sujets jeunes. Le temps d'obtention des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les

patients jeunes. Chez les patients gériatriques, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, avec par conséquent des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination. Par conséquent, des précautions particulières lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans et plus, et une prudence extrême chez les patients âgés de 75 ans et plus sont recommandées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes. Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'effet de l'hydrochlorothiazide chez les patients âgés.

Population pédiatrique (en dessous de 18 ans)

La pharmacocinétique de Rasitrio n'a pas été étudiée. Une étude de pharmacocinétique de population a été menée chez 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans (dont 34 patients âgés de 6 à 12 ans et 28 patients âgés de 13 à 17 ans) recevant entre 1,25 et 20 mg d'amlodipine administrée une ou deux fois par jour. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et les adolescents âgés de 13 à 17 ans la clairance orale typique (CL/F) était de 22,5 et 27,4 l/h respectivement chez les garçons et de 16,4 et 21,3 l/h respectivement chez les filles. Une grande variabilité en termes d'exposition entre les individus a été observée. Les données rapportées chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aliskiren/hydrochlorothiazide et aliskiren/amlodipine

Il n'a pas été réalisé d'études non-cliniques de toxicologie de Rasitrio seul car ces études ont été menées pour chaque composant individuel.

Les profils de toxicité de l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide et d'aliskiren/amlodipine ont été bien caractérisés dans les études précliniques. Les deux associations ont été généralement bien tolérées chez le rat. Les résultats des études de toxicité par voie orale de 2 et 13 semaines correspondaient à ceux observés pour chaque composant individuel.

Aliskiren

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, 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 carcinogénité 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 essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

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).

Les études de pharmacologie de sécurité 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 étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

Amlodipine

Les données de sécurité cliniques et non-cliniques de l'amlodipine sont bien établies.

Reprotoxicité

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,3, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié à la substance active que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

Hydrochlorothiazide

Les études précliniques destinées à étayer l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ont inclus des tests de génotoxicité *in vitro* et des études de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité chez le rongeur. Il existe de larges données cliniques pour l'hydrochlorothiazide et celles-ci sont mentionnées aux rubriques appropriées.

Chez la souris et le rat, l'hydrochlorothiazide n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des mâles et des femelles dans les études où ces animaux ont reçu dans leur alimentation des doses allant jusqu'à 100 et 4 mg/kg/jour respectivement avant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses d'hydrochlorothiazide chez la souris et le rat représentent respectivement 19 et 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base mg/m². (En prenant pour hypothèse pour les calculs une dose de 25 mg/jour et un poids corporel du patient de 60 kg).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Talc

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
2 ans

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
2 ans

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :
18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56, 98 comprimés

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :

Conditionnement simple contenant 30, 90 comprimés

Conditionnement en dose unitaire (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
contenant 56x1 comprimé

Conditionnement multiple en dose unitaire (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à
l'unité) contenant 98x1 comprimé (2 boîtes de 49x1)

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :

Conditionnement simple contenant 14, 28, 56 comprimés

Conditionnement multiple contenant 98 comprimés (2 boîtes de 49)

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 MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/013-024

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

Date de première autorisation : 22 novembre 2011

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A 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>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate), 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé orange-brun pâle, convexe ovoïde à bord biseauté, portant l'inscription « OIO » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rasitrio est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de Rasitrio est d'un comprimé par jour.

Les patients traités par l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés pris en même temps à la même heure de la journée peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Rasitrio contenant les mêmes doses de composants.

L'association à dose fixe ne doit être utilisée que lorsqu'un effet stable sur chacun des composants pris en même temps a été établi après l'augmentation posologique. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Populations particulières

Patients âgés de 65 ans et plus

Un risque accru d'événements indésirables liés à l'hypotension a été mis en évidence chez les patients âgés de 65 ans ou plus traités par Rasitrio. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez ce groupe de patients 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.

Patients âgés de 75 ans et plus

Des données très limitées sont disponibles concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus

doit être restreinte aux patients dont la pression artérielle est contrôlée par l'association libre d'aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide administrés de façon concomitante, sans problème de sécurité d'emploi, notamment d'hypotension. Une prudence extrême est recommandée, comprenant une surveillance plus fréquente de la pression artérielle (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé compris entre 89-60 ml/min/1,73 m² et 59-30 ml/min/1,73 m² respectivement) (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Rasitrio est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante de Rasitrio avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Rasitrio doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou chez les patients présentant une maladie évolutive du foie. Aucune recommandation de posologie de l'amlodipine n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rasitrio chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Rasitrio doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Rasitrio ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à d'autres dérivés de la dihydropyridine ou à d'autres dérivés sulfamidés.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatrémie, hypercalcémie, hyperuricémie symptomatique et hypokaliémie réfractaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine), (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

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

Comme avec tout médicament antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

La fréquence d'hypotension symptomatique a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasitrio que chez les patients traités par les bithérapies d'aliskiren/amlodipine, d'aliskiren/hydrochlorothiazide ou d'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients, mais elles sont plus susceptibles de se produire chez les patients allergiques et asthmatiques.

Lupus érythémateux

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

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

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 système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) n'est donc pas recommandée. Une surveillance étroite de la pression artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes devra être effectuée si une co-administration est jugée absolument nécessaire.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Patients gériatriques âgés de 65 ans et plus

Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans ou plus. La fréquence d'hypotension symptomatique a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasitrio que chez les patients traités par les bithérapies d'aliskiren/amlodipine, d'aliskiren/hydrochlorothiazide ou d'amlodipine/hydrochlorothiazide. Les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à l'hypotension après un traitement par Rasitrio (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Patients gériatriques âgés de 75 ans et plus

Des données très limitées d'efficacité et de sécurité sont disponibles concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Une prudence extrême est recommandée, comprenant une surveillance plus fréquente de la pression artérielle (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque futur d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaires pour Rasitrio chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (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).

Risque d'hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Rasitrio 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 Rasitrio, ou alors le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite.

Déséquilibre électrolytique

Le traitement par Rasitrio ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide Rasitrio doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une hypokaliémie. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse importante, les patients ayant un apport oral d'électrolytes inadéquat et les patients recevant un traitement concomitant avec des corticoïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

A l'inverse, 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. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Rasitrio, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Rasitrio doit être interrompu en

cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Il n'a pas été mis en évidence que Rasitrio pouvait réduire ou prévenir l'hyponatrémie induite par les diurétiques. En général, la déplétion chlorée est légère et ne nécessite pas de traitement.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Rasitrio chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, de créatinine et d'acide urique. Il n'existe pas de données chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère (créatininémie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ 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 débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients hypertendus atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou les patients présentant une anurie (voir rubriques 4.2 et 4.3). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Comme pour les autres médicaments agissant sur le SRAA, des précautions doivent être prises lorsque Rasitrio 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 ou prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 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.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Rasitrio chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente ; des précautions doivent être prises chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients hypertendus présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2). Des précautions doivent être prises en cas d'administration de Rasitrio chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou une maladie évolutive du foie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies.

Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une précaution particulière s'impose en cas d'administration d'amlodipine chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral, ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux chez les patients diabétiques durant le traitement par Rasitrio. L'utilisation concomitante de Rasitrio avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète (voir rubrique 4.3).

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique (voir rubrique 4.3). L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Rasitrio doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, 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 angioedèmes

Des réactions anaphylactiques ont été observées au cours du traitement par l'aliskiren depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des cas d'angioedèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioedème (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'angioedème ou des symptômes évocateurs d'un angioedème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème, 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 angioedèmes ou des réactions de type angioedème ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'aliskiren avec des IEC et/ou des ARAII (voir rubrique 4.8).

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

Les patients ayant des antécédents d'angioedème peuvent avoir un risque accru de développer un angioedème 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'angioedème 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 angioedème, Rasitrio 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.

Photosensibilité

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

Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

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

Informations sur les interactions de Rasitrio

Une analyse pharmacocinétique de population chez des patients hypertendus n'a pas montré de modifications cliniquement pertinentes de l'exposition à l'état d'équilibre (ASC) et de la C_{max} de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide par rapport aux bithérapies correspondantes.

Médicaments agissant sur la kaliémie: L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide est atténué par l'effet d'épargne potassique de l'aliskiren. Cependant, cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique est susceptible d'être potentialisé par d'autres médicaments associés à une déplétion potassique et à une hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les corticoïdes, les laxatifs, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G, les dérivés de l'acide acétylsalicylique). À l'inverse, 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, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influencés par des perturbations de la kaliémie : Il est recommandé de contrôler régulièrement la kaliémie lorsque Rasitrio est administré avec des médicaments qui sont influencés par des perturbations de la kaliémie (par exemple glucosides digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs : Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Les AINS peuvent aussi diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide 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'administration de Rasitrio avec un AINS nécessite donc des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Informations sur les interactions de l'aliskiren

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- *Double blocage du SRAA*

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *Inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (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 (voir rubrique 4.2)

- *Jus de pamplemousse*

La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{\max} de l'aliskiren. La prise concomitante 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. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, 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, Rasitrio ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

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. 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, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-

indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) et n'est pas recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *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'excretion 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 (OAT1). 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 interaction avec les inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)), 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.

- *Interactions avec les aliments*

Il a été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren (voir rubrique 4.2).

Absence d'interaction

- Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren 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 l'aliskiren 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 l'aliskiren ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de l'aliskiren 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 d'aliskiren ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.
- Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par l'aliskiren.

- *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 l'aliskiren. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité de l'aliskiren.

- *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 interaction avec le jus de pamplemousse).

Informations sur les interactions de l'amlodipine

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- *Inhibiteurs du CYP3A4*

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

- *Inducteurs du CYP3A4*

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

- *Jus de pamplemousse*

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

- *Dantrolène (perfusion)*

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

- Les effets hypotenseurs de l'amlodipine viennent s'ajouter aux effets hypotenseurs d'autres médicaments antihypertenseurs.

- L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.

Absence d'interaction

- Dans les études cliniques d'interaction, l'amlodipine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine, de la warfarine ou de la ciclosporine.

Informations sur les interactions de l'hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas d'administration concomitante :

Association déconseillée

- *Lithium*

Les diurétiques thiazidiques diminuant la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut donc être majoré avec l'hydrochlorothiazide. La co-administration de lithium et d'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée. Si cette association s'avère indispensable, la lithémie doit être surveillée étroitement pendant le traitement concomitant.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- *Alcool, barbituriques ou narcotiques*

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

- *Amantadine*

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables dus à l'amantadine.

- *Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux)*

Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

- *Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique*

Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

- *Médicaments anti-goutteux*

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

- *Médicaments pouvant induire des torsades de pointes*

En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.

- *Médicaments affectant la natrémie*

L'hyponatémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.

- *Bêta-bloquants et diazoxide*

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

- *Résines échangeuses d'ions*

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

- *Vitamine D et sels de calcium*

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

- *Myorelaxants non dépolarisants*

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

- *Agents cytotoxiques*

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

- *Digoxine ou autres digitaliques*

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les diurétiques thiazidiques favorisent l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

- *Méthylodopa*

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylodopa.

- *Produits de contraste iodés*

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

- *Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)*

L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/contraception chez les hommes et les femmes

Les professionnels de santé qui prescrivent Rasitrio doivent avertir les femmes en âge de procréer du risque potentiel pendant la grossesse. Le passage à un traitement antihypertenseur alternatif adapté doit être effectué avant une grossesse planifiée car Rasitrio ne doit pas être utilisé chez les femmes qui envisagent une grossesse.

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 système rénine-angiotensine-aldostérone ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme tout médicament agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'aliskiren ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

La sécurité d'emploi de l'amlodipine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Des études sur la reproduction chez le rat n'ont pas montré de toxicité sauf un retard de la date d'accouchement et une prolongation de la durée du travail à des doses 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour les hommes (voir rubrique 5.3). L'utilisation pendant la grossesse est uniquement recommandée lorsqu'il n'y a pas d'alternative plus sûre et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et pour le fœtus.

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Rasitrio ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse. Rasitrio est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

Si une grossesse est découverte pendant le traitement, Rasitrio doit être arrêté dès que possible.

Allaitement

On ne sait pas si l'aliskiren et/ou l'amlodipine sont excrétés dans le lait maternel. Chez la rate, l'aliskiren est excrété dans le lait.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation de Rasitrio pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Rasitrio est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

Fécondité

Il n'existe pas de données cliniques sur la fécondité en cas d'utilisation de Rasitrio.

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3). Chez le rat, la fertilité n'a pas été affectée pour des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour d'aliskiren et 4 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de Rasitrio.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si des patients prenant de l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, une somnolence, des céphalées, une fatigue ou des nausées, leur capacité de réaction peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide en association

Le profil de sécurité de Rasitrio présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques menées avec Rasitrio et sur le profil de sécurité connu de chaque composant, l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les données de sécurité d'emploi de Rasitrio chez des patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Rasitrio sont une hypotension et des sensations vertigineuses. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Rasitrio (aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide) et listés dans les paragraphes respectifs de chaque composant peuvent survenir avec Rasitrio.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Informations sur Rasitrio

Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique

L'œdème périphérique est un effet indésirable dose-dépendant connu de l'amlodipine et des cas ont également été rapportés avec l'aliskiren au cours de la commercialisation. Dans une étude contrôlée

de courte durée contre double comparateur actif, l'incidence des œdèmes périphériques observée avec Rasitrio a été de 7,1 % *versus* 8,0 % pour l'aliskiren/amlodipine, 4,1 % pour l'amlodipine/hydrochlorothiazide et 2,0 % pour l'aliskiren/hydrochlorothiazide en bithérapies.

Dans une étude contrôlée de courte durée contre comparateur actif, l'incidence de tous les effets indésirables potentiellement liés à une hypotension a été de 4,9 % avec Rasitrio *versus* 3,7 % au maximum avec les bithérapies. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence a été de 10,2 % avec Rasitrio *versus* 5,4 % au maximum avec les bithérapies.

Informations supplémentaires sur chacun des composants

D'autres effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent survenir avec Rasitrio, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Aliskiren

Les effets indésirables graves sont notamment des réactions anaphylactiques et des œdèmes 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 :

Les effets indésirables connus de l'aliskiren sont présentés dans le tableau ci-dessous en utilisant la même convention que celle décrite précédemment pour l'association fixe.

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité
Affections cardiaques	
Fréquent	Sensation vertigineuse
Peu fréquent	Palpitations, œdèmes périphériques
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
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), réactions au niveau de la muqueuse buccale, éruption cutanée, prurit, urticaire
Rare	Angioœdèmes, 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

*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 :

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et des angioédèmes sont survenus durant le traitement par l'aliskiren.

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 angioédèmes ou des réactions de type angioédème 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 angioédème (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.

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).

Investigations : 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, l'aliskiren 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 hématoците : 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 médicaments agissant sur le SRAA, 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. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique : Compte-tenu de données de tolérance limitées issues d'une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans traités par l'aliskiren, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants sont susceptibles d'être similaires à ceux observés chez les adultes hypertendus. Comme pour les autres bloqueurs du SRAA, les céphalées sont un effet indésirable fréquent chez les enfants traités par l'aliskiren.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, changements d'humeur (y compris anxiété), dépression
Rare	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, céphalées (notamment au début du traitement)
Peu fréquent	Tremblements, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision (y compris diplopie)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Très rare	Infarctus du myocarde, arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, rhinite
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, nausées
Peu fréquent	Vomissements, dyspepsie, modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation), sécheresse de la bouche
Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite, ictère, augmentation du taux d'enzymes hépatiques (principalement en rapport avec une cholestase)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, purpura, coloration anormale de la peau, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème
Très rare	Angioœdèmes, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Gonflement des chevilles
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, crampes musculaires, douleurs du dos
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Troubles mictionnels, nycturie, fréquence mictionnelle accrue
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Oedème, fatigue
Peu fréquent	Douleurs thoraciques, asthénie, douleurs, malaise

Investigations	
Peu fréquent	Prise de poids, perte de poids

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Ce médicament n'est plus autorisé

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celle contenues dans Rasitrio. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, y compris par l'hydrochlorothiazide :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie, parfois avec purpura
Très rare	Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie
Fréquent	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, aggravation du diabète
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Sensations vertigineuses, maux de tête, paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées modérées et vomissements
Rare	Gêne abdominale, constipation, diarrhées
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruption
Rare	Réactions de photosensibilité
Très rare	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Asthénie, pyrexie

Investigations

Très fréquent	Elévations du cholestérol et des triglycérides
Rare	Glycosurie

4.9 Surdosage

Symptômes

L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage par Rasitrio, en raison de l'effet antihypertenseur de l'association d'aliskiren, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide.

Avec l'aliskiren, l'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren.

Avec l'amlodipine, les données disponibles suggèrent qu'un surdosage massif pourrait entraîner une importante vasodilatation périphérique et, possiblement, une tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées, pouvant conduire jusqu'à un choc d'évolution fatale ont été rapportées avec l'amlodipine.

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

Traitement

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

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec l'amlodipine demande une surveillance cardiovasculaire active, comprenant une surveillance fréquente des fonctions cardiaque et respiratoire, une élévation des extrémités et une surveillance des volumes circulants et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut aider à rétablir le tonus vasculaire et la pression artérielle, sous réserve qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Du gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. L'administration de charbon à des volontaires sains dans les deux heures suivant l'ingestion de 10 mg d'amlodipine a réduit le taux d'absorption de l'amlodipine.

L'amlodipine étant fortement liée aux protéines, la dialyse n'est probablement pas bénéfique.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de la rénine ; code ATC : C09XA54

Rasitrio associe trois substances actives antihypertensives possédant des mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension

artérielle essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine, l'amlodipine à la classe des inhibiteurs calciques et l'hydrochlorothiazide à la classe des diurétiques thiazidiques. Lorsqu'ils sont associés, les effets consolidés de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, de la vasodilatation canaux calciques dépendante et de l'excrétion du chlorure de sodium entraînent une diminution de la pression artérielle d'une amplitude plus importante que les bithérapies correspondantes.

Association aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Chez les patients hypertendus, l'administration de Rasitrio une fois par jour a induit des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique, qui ont été maintenues pendant l'intervalle de dose de 24 heures. La réduction de la pression artérielle plus importante de Rasitrio par rapport à chaque bithérapie a été observée à chaque heure, y compris les premières heures du matin avec la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.

Rasitrio a été étudié dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre comparateur actif menée chez 1 181 patients dont 773 patients présentaient une hypertension artérielle modérée (PAS_{ma} 160-180 mmHg) et 408 patients une hypertension artérielle sévère (PAS_{ma} > 180 mmHg) au début de l'étude. Un grand nombre de patients étaient obèses (49 %) et plus de 14 % de la population totale était diabétique. Pendant les 4 premières semaines de traitement en double aveugle, les patients ont reçu l'association triple aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N = 308), ou les bithérapies aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N = 295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N = 282) et amlodipine/HCTZ 5/12,5 mg (N = 295). Après 4 semaines, les doses ont été augmentées pour 4 semaines supplémentaires de traitement en double aveugle à 300/10/25 mg d'aliskiren/amlodipine/HCTZ, 300/25 mg d'aliskiren/HCTZ, 300/10 mg d'aliskiren/amlodipine et 10/25 mg d'amlodipine/HCTZ.

Dans cette étude, Rasitrio administré à la dose de 300/10/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle moyenne (systolique/diastolique) statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales de 37,9/20,6 mmHg *versus* 31,4/18,0 mmHg avec l'association aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 30,8/17,0 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) chez les patients présentant une hypertension artérielle modérée à sévère. Chez les patients présentant une hypertension artérielle sévère (PAS ≥ 180 mmHg), la réduction de la pression artérielle par rapport aux valeurs initiales avec Rasitrio et les bithérapies a été respectivement de 49,5/22,5 mmHg *versus* 38,1/17,6 mmHg avec l'association aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 39,9/17,8 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg). Dans un sous-groupe de 588 patients chez lesquels les patients de plus de 65 ans ont été rarement représentés et les patients de plus de 75 ans ont été très rarement représentés, l'association d'aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (300/10/25 mg) a induit une réduction de la pression artérielle moyenne (systolique/diastolique) de 39,7/21,1 mmHg par rapport aux valeurs initiales *versus* 31,3/18,74 mmHg avec l'aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 29,2/16,4 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence entre les résultats de pression artérielle systolique (PAS) ≥ 10 mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale). L'effet de Rasitrio a été observé dès une semaine après l'instauration du traitement. Chez les patients présentant une hypertension artérielle modérée à sévère l'effet antihypertenseur a été indépendant de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'indice de masse corporelle et des troubles associés au surpoids (syndrome métabolique et diabète).

Rasitrio a été associé à une diminution significative de l'activité rénine plasmatique (ARP) (-34 %) par rapport au début de l'étude, tandis que l'ARP a augmenté (+170 %) avec la bithérapie amlodipine/hydrochlorothiazide. Les implications cliniques de ces différences de l'effet sur l'ARP sont inconnues actuellement.

Dans une étude de tolérance en ouvert de 28 à 54 semaines, l'efficacité antihypertensive a été mesurée en tant que critère secondaire et Rasitrio à la dose de 300/10/25 mg a entraîné des réductions de la

pression artérielles moyennes (systolique/diastolique) de 37,3/21,8 mmHg sur les 28 à 54 semaines de traitement. L'efficacité de Rasitrio a été maintenue pendant un an de traitement, sans diminution de l'effet observé.

Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre comparateur actif de 36 semaines menée chez des patients âgés dont la pression artérielle n'était pas contrôlée par 300/25 mg d'aliskiren/HCTZ (PAS \geq 140 mmHg), des réductions supplémentaires cliniquement significatives de la PA ont été observées à la fin de l'étude (semaine 36) chez les patients qui avaient reçu Rasitrio à la dose de 300/10/25 mg (réductions de la PASma/PADma de 15,0/8,6 mmHg à la semaine 22 à 30,8/14,1 mmHg à la semaine 36).

Dans les études cliniques achevées, Rasitrio a été administré à plus de 1 155 patients, dont 182 patients traités pendant un an ou plus. Le traitement par Rasitrio a été bien toléré aux doses allant jusqu'à 300 mg/10 mg/25 mg, avec une incidence globale d'événements indésirables similaire à celle observée avec les bithérapies correspondantes, à l'exception de l'hypotension symptomatique. Dans une étude contrôlée de courte durée, l'incidence de tous les effets indésirables potentiellement liés à l'hypotension a été de 4,9 % avec Rasitrio *versus* 3,7 % au maximum avec les bithérapies. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence a été de 10,2 % avec Rasitrio *versus* 5,4 % au maximum avec les bithérapies.

Il n'a pas été observé de corrélation entre l'incidence d'événements indésirables et le sexe, l'âge (à l'exception de l'hypotension symptomatique), l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Les événements indésirables ont été généralement transitoires et d'intensité légère. Il n'existe que des données de sécurité très limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans ou chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires majeures. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable clinique ont été de 3,6 % avec Rasitrio *versus* 2,4 % avec l'aliskiren/amlodipine, 0,7 % avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide et 2,7 % avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Aliskiren

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

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 médicaments inhibant le SRAA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) 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 médicaments antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Hypertension

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 de médicaments antihypertenseurs, dont les IEC et les ARAII. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), 300 mg d'aliskiren 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. L'aliskiren a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide.

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 gériatriques hypertendus âgés de 65 ans ou plus et chez des patients gériatriques âgés de 75 ans ou plus (30 %) 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.

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 médicaments 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 de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,11 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 1,00, 1,23, $p = 0,05$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo (37,9 % *versus* 30,2 %). En particulier, il a été observé une augmentation de l'incidence de l'altération de la fonction rénale (14,0 % *versus* 12,1 %), de l'hyperkaliémie (38,9 % *versus* 28,8 %), d'événements liés à une hypotension (19,7 % *versus* 16,2 %) et d'accidents vasculaires cérébraux adjudiqués (3,4 % *versus* 2,6 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les effets de l'aliskiren sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ne sont actuellement pas connus.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité à long terme de l'aliskiren chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

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.

Amlodipine

L'amlodipine contenue dans Rasiurio inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines.

La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours.

Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de co-administration avec des bêtabloquants chez l'homme.

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

L'amlodipine a démontré des effets cliniques bénéfiques chez les patients présentant un angor stable chronique, un angor vasospastique et une maladie coronarienne confirmée par angiographie.

Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque futur d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Utilisation chez les patients hypertendus

Une étude de morbi-mortalité randomisée en double aveugle intitulée *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* a été menée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IEC) en traitements de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie cardiaque coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl ou < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère principal entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), $p = 0,65$. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (élément d'un critère composite d'événements cardiovasculaires combinés) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], $p < 0,001$). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toute cause entre les traitements à base d'amlodipine et de chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Hydrochlorothiazide

Le tubule contourné distal rénal est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Le site de liaison principal pour l'action diurétique thiazidique est le récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal qui inhibe le transport du NaCl dans le tubule contourné distal. Les diurétiques thiazidiques agissent en inhibant le cotransporteur Na⁺-Cl⁻ par compétition pour le site Cl⁻, ce qui agit ainsi sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire, et une diminution de la kaliémie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rasitrio dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension artérielle essentielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide en association

Après administration orale d'un comprimé de l'association fixe d'aliskiren, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide, les concentrations maximales sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'aliskiren, en 8 heures pour l'amlodipine et en 2 à 3 heures pour l'hydrochlorothiazide. Après administration d'un comprimé de l'association fixe, la vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sont similaires à celles observées lorsque les composants sont administrés sous forme de composants individuels.

Les résultats d'une étude de l'effet des aliments au cours de laquelle le comprimé de 300/10/25 mg en association fixe a été administré avec un repas à haute teneur en graisse classique ont montré que les aliments induisaient une diminution de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption de l'aliskiren contenu dans le comprimé en association fixe, similaire à celle observée avec l'aliskiren en monothérapie. Les aliments n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide dans le comprimé en association fixe.

Aliskiren

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. 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.

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

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.

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants (âgés de 6-17 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 données disponibles 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).

Amlodipine

Absorption

Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 % et 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites étant excrétés dans les urines.

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue.

Linéarité

L'amlodipine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose thérapeutique de 5 mg à 10 mg.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures).

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %) essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant trois fois environ le niveau plasmatique.

Biotransformation et élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Linéarité

L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

En raison de la présence du composant hydrochlorothiazide, Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie ou une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir

rubrique 4.3). Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 4.2).

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 d'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'aliskiren n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

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).

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Comme il peut être attendu pour un composé éliminé presque exclusivement par les reins, la fonction rénale a un effet notable sur la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide. En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

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 modérée.

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation de l'ASC d'environ 40 à 60 %. Il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients gériatriques

Il n'existe pas de données concernant l'exposition systémique après l'administration de Rasitrio chez les patients gériatriques. Lorsque l'aliskiren est administré seul, l'ASC est plus élevée de 50 % chez les sujets gériatriques (plus de 65 ans) que chez les sujets jeunes. Le temps d'obtention des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les

patients jeunes. Chez les patients gériatriques, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, avec par conséquent des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination. Par conséquent, des précautions particulières lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans et plus, et une prudence extrême chez les patients âgés de 75 ans et plus sont recommandées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes. Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'effet de l'hydrochlorothiazide chez les patients âgés.

Population pédiatrique (en dessous de 18 ans)

La pharmacocinétique de Rasitrio n'a pas été étudiée. Une étude de pharmacocinétique de population a été menée chez 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans (dont 34 patients âgés de 6 à 12 ans et 28 patients âgés de 13 à 17 ans) recevant entre 1,25 et 20 mg d'amlodipine administrée une ou deux fois par jour. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et les adolescents âgés de 13 à 17 ans la clairance orale typique (CL/F) était de 22,5 et 27,4 l/h respectivement chez les garçons et de 16,4 et 21,3 l/h respectivement chez les filles. Une grande variabilité en termes d'exposition entre les individus a été observée. Les données rapportées chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aliskiren/hydrochlorothiazide et aliskiren/amlodipine

Il n'a pas été réalisé d'études non-cliniques de toxicologie de Rasitrio seul car ces études ont été menées pour chaque composant individuel.

Les profils de toxicité de l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide et d'aliskiren/amlodipine ont été bien caractérisés dans les études précliniques. Les deux associations ont été généralement bien tolérées chez le rat. Les résultats des études de toxicité par voie orale de 2 et 13 semaines correspondaient à ceux observés pour chaque composant individuel.

Aliskiren

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, 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 carcinogénité 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 essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

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).

Les études de pharmacologie de sécurité 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 étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

Amlodipine

Les données de sécurité cliniques et non-cliniques de l'amlodipine sont bien établies.

Reprotoxicité

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,3, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié à la substance active que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

Hydrochlorothiazide

Les études précliniques destinées à étayer l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ont inclus des tests de génotoxicité *in vitro* et des études de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité chez le rongeur. Il existe de larges données cliniques pour l'hydrochlorothiazide et celles-ci sont mentionnées aux rubriques appropriées.

Chez la souris et le rat, l'hydrochlorothiazide n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des mâles et des femelles dans les études où ces animaux ont reçu dans leur alimentation des doses allant jusqu'à 100 et 4 mg/kg/jour respectivement avant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses d'hydrochlorothiazide chez la souris et le rat représentent respectivement 19 et 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base mg/m². (En prenant pour hypothèse pour les calculs une dose de 25 mg/jour et un poids corporel du patient de 60 kg).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Talc

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
2 ans

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
2 ans

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :
18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56, 98 comprimés

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
Conditionnement simple contenant 30, 90 comprimés
Conditionnement en dose unitaire (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
contenant 56x1 comprimé
Conditionnement multiple en dose unitaire (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à
l'unité) contenant 98x1 comprimé (2 boîtes de 49x1)

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56 comprimés
Conditionnement multiple contenant 98 comprimés (2 boîtes de 49)

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 MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/025-036

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

Date de première autorisation : 22 novembre 2011

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A 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>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate), 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rouge clair, convexe ovoïde à bord biseauté, portant l'inscription « UIU » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rasitrio est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de Rasitrio est d'un comprimé par jour.

Les patients traités par l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés pris en même temps à la même heure de la journée peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Rasitrio contenant les mêmes doses de composants.

L'association à dose fixe ne doit être utilisée que lorsqu'un effet stable sur chacun des composants pris en même temps a été établi après l'augmentation posologique. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Populations particulières

Patients âgés de 65 ans et plus

Un risque accru d'événements indésirables liés à l'hypotension a été mis en évidence chez les patients âgés de 65 ans ou plus traités par Rasitrio. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez ce groupe de patients 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.

Patients âgés de 75 ans et plus

Des données très limitées sont disponibles concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus

doit être restreinte aux patients dont la pression artérielle est contrôlée par l'association libre d'aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide administrés de façon concomitante, sans problème de sécurité d'emploi, notamment d'hypotension. Une prudence extrême est recommandée, comprenant une surveillance plus fréquente de la pression artérielle (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé compris entre 89-60 ml/min/1,73 m² et 59-30 ml/min/1,73 m² respectivement) (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Rasitrio est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante de Rasitrio avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Rasitrio doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou chez les patients présentant une maladie évolutive du foie. Aucune recommandation de posologie de l'amlodipine n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rasitrio chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Rasitrio doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Rasitrio ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à d'autres dérivés de la dihydropyridine ou à d'autres dérivés sulfamidés.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatrémie, hypercalcémie, hyperuricémie symptomatique et hypokaliémie réfractaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine), (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

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

Comme avec tout médicament antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

La fréquence d'hypotension symptomatique a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasitrio que chez les patients traités par les bithérapies d'aliskiren/amlodipine, d'aliskiren/hydrochlorothiazide ou d'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients, mais elles sont plus susceptibles de se produire chez les patients allergiques et asthmatiques.

Lupus érythémateux

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

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

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 système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) n'est donc pas recommandée. Une surveillance étroite de la pression artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes devra être effectuée si une co-administration est jugée absolument nécessaire.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Patients gériatriques âgés de 65 ans et plus

Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans ou plus. La fréquence d'hypotension symptomatique a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasitrio que chez les patients traités par les bithérapies d'aliskiren/amlodipine, d'aliskiren/hydrochlorothiazide ou d'amlodipine/hydrochlorothiazide. Les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à l'hypotension après un traitement par Rasitrio (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Patients gériatriques âgés de 75 ans et plus

Des données très limitées d'efficacité et de sécurité sont disponibles concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Une prudence extrême est recommandée, comprenant une surveillance plus fréquente de la pression artérielle (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque futur d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaires pour Rasitrio chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (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).

Risque d'hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Rasitrio 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 Rasitrio, ou alors le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite.

Déséquilibre électrolytique

Le traitement par Rasitrio ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide Rasitrio doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une hypokaliémie. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse importante, les patients ayant un apport oral d'électrolytes inadéquat et les patients recevant un traitement concomitant avec des corticoïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

A l'inverse, 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. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Rasitrio, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Rasitrio doit être interrompu en

cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Il n'a pas été mis en évidence que Rasitrio pouvait réduire ou prévenir l'hyponatrémie induite par les diurétiques. En général, la déplétion chlorée est légère et ne nécessite pas de traitement.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Rasitrio chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, de créatinine et d'acide urique. Il n'existe pas de données chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère (créatininémie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ 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 débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients hypertendus atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou les patients présentant une anurie (voir rubriques 4.2 et 4.3). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Comme pour les autres médicaments agissant sur le SRAA, des précautions doivent être prises lorsque Rasitrio 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 ou prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 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.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Rasitrio chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente ; des précautions doivent être prises chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients hypertendus présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2). Des précautions doivent être prises en cas d'administration de Rasitrio chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou une maladie évolutive du foie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies.

Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une précaution particulière s'impose en cas d'administration d'amlodipine chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral, ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux chez les patients diabétiques durant le traitement par Rasitrio. L'utilisation concomitante de Rasitrio avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète (voir rubrique 4.3).

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique (voir rubrique 4.3). L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Rasitrio doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, 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 angioedèmes

Des réactions anaphylactiques ont été observées au cours du traitement par l'aliskiren depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des cas d'angioedèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioedème (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'angioedème ou des symptômes évocateurs d'un angioedème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème, 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 angioedèmes ou des réactions de type angioedème ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'aliskiren avec des IEC et/ou des ARAII (voir rubrique 4.8).

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

Les patients ayant des antécédents d'angioedème peuvent avoir un risque accru de développer un angioedème 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'angioedème 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 angioedème, Rasitrio 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.

Photosensibilité

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

Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

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

Informations sur les interactions de Rasitrio

Une analyse pharmacocinétique de population chez des patients hypertendus n'a pas montré de modifications cliniquement pertinentes de l'exposition à l'état d'équilibre (ASC) et de la C_{max} de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide par rapport aux bithérapies correspondantes.

Médicaments agissant sur la kaliémie: L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide est atténué par l'effet d'épargne potassique de l'aliskiren. Cependant, cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique est susceptible d'être potentialisé par d'autres médicaments associés à une déplétion potassique et à une hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les corticoïdes, les laxatifs, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G, les dérivés de l'acide acétylsalicylique). A l'inverse, 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, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influencés par des perturbations de la kaliémie : Il est recommandé de contrôler régulièrement la kaliémie lorsque Rasitrio est administré avec des médicaments qui sont influencés par des perturbations de la kaliémie (par exemple glucosides digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs : Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Les AINS peuvent aussi diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide 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'administration de Rasitrio avec un AINS nécessite donc des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Informations sur les interactions de l'aliskiren

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- *Double blocage du SRAA*

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *Inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (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 (voir rubrique 4.2)

- *Jus de pamplemousse*

La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskiren. La prise concomitante 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. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, 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, Rasitrio ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

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. 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, télithromycine, 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, des précautions devront être prises.

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et n'est pas recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *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'excretion 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 (OAT1). 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 interaction avec les inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)), 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.

- *Interactions avec les aliments*

Il a été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren (voir rubrique 4.2).

Absence d'interaction

- Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren 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 ($\downarrow 28 \%$), l'amlodipine ($\uparrow 29 \%$) ou la cimétidine ($\uparrow 19 \%$) a conduit à des modifications de la C_{\max} ou de l'ASC de l'aliskiren 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 l'aliskiren ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de l'aliskiren 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 d'aliskiren ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.
- Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par l'aliskiren.

- *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 l'aliskiren. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité de l'aliskiren.

- *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 interaction avec le jus de pamplemousse).

Informations sur les interactions de l'amlodipine

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- *Inhibiteurs du CYP3A4*

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

- *Inducteurs du CYP3A4*

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

- *Jus de pamplemousse*

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

- *Dantrolène (perfusion)*

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

- Les effets hypotenseurs de l'amlodipine viennent s'ajouter aux effets hypotenseurs d'autres médicaments antihypertenseurs.

- L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.

Absence d'interaction

- Dans les études cliniques d'interaction, l'amlodipine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine, de la warfarine ou de la ciclosporine.

Informations sur les interactions de l'hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas d'administration concomitante :

Association déconseillée

- *Lithium*

Les diurétiques thiazidiques diminuant la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut donc être majoré avec l'hydrochlorothiazide. La co-administration de lithium et d'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée. Si cette association s'avère indispensable, la lithémie doit être surveillée étroitement pendant le traitement concomitant.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- *Alcool, barbituriques ou narcotiques*

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

- *Amantadine*

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables dus à l'amantadine.

- *Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux)*

Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

- *Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique*

Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

- *Médicaments anti-goutteux*

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

- *Médicaments pouvant induire des torsades de pointes*

En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.

- *Médicaments affectant la natrémie*

L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.

- *Bêta-bloquants et diazoxide*

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

- *Résines échangeuses d'ions*

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

- *Vitamine D et sels de calcium*

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

- *Myorelaxants non dépolarisants*

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

- *Agents cytotoxiques*

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

- *Digoxine ou autres digitaliques*

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les diurétiques thiazidiques favorisent l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

- *Méthylodopa*

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylodopa.

- *Produits de contraste iodés*

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

- *Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)*

L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/contraception chez les hommes et les femmes

Les professionnels de santé qui prescrivent Rasitrio doivent avertir les femmes en âge de procréer du risque potentiel pendant la grossesse. Le passage à un traitement antihypertenseur alternatif adapté doit être effectué avant une grossesse planifiée car Rasitrio ne doit pas être utilisé chez les femmes qui envisagent une grossesse.

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 système rénine-angiotensine-aldostérone ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme tout médicament agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'aliskiren ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

La sécurité d'emploi de l'amlodipine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Des études sur la reproduction chez le rat n'ont pas montré de toxicité sauf un retard de la date d'accouchement et une prolongation de la durée du travail à des doses 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour les hommes (voir rubrique 5.3). L'utilisation pendant la grossesse est uniquement recommandée lorsqu'il n'y a pas d'alternative plus sûre et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et pour le fœtus.

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Rasitrio ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse. Rasitrio est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

Si une grossesse est découverte pendant le traitement, Rasitrio doit être arrêté dès que possible.

Allaitement

On ne sait pas si l'aliskiren et/ou l'amlodipine sont excrétés dans le lait maternel. Chez la rate, l'aliskiren est excrété dans le lait.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation de Rasitrio pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Rasitrio est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

Fécondité

Il n'existe pas de données cliniques sur la fécondité en cas d'utilisation de Rasisrio.

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3). Chez le rat, la fertilité n'a pas été affectée pour des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour d'aliskiren et 4 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de Rasisrio.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si des patients prenant de l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, une somnolence, des céphalées, une fatigue ou des nausées, leur capacité de réaction peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide en association

Le profil de sécurité de Rasisrio présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques menées avec Rasisrio et sur le profil de sécurité connu de chaque composant, l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les données de sécurité d'emploi de Rasisrio chez des patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Rasisrio sont une hypotension et des sensations vertigineuses. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Rasisrio (aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide) et listés dans les paragraphes respectifs de chaque composant peuvent survenir avec Rasisrio.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Informations sur Rasisrio

Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique

L'œdème périphérique est un effet indésirable dose-dépendant connu de l'amlodipine et des cas ont également été rapportés avec l'aliskiren au cours de la commercialisation. Dans une étude contrôlée

de courte durée contre double comparateur actif, l'incidence des œdèmes périphériques observée avec Rasitrio a été de 7,1 % *versus* 8,0 % pour l'aliskiren/amlodipine, 4,1 % pour l'amlodipine/hydrochlorothiazide et 2,0 % pour l'aliskiren/hydrochlorothiazide en bithérapies.

Dans une étude contrôlée de courte durée contre comparateur actif, l'incidence de tous les effets indésirables potentiellement liés à une hypotension a été de 4,9 % avec Rasitrio *versus* 3,7 % au maximum avec les bithérapies. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence a été de 10,2 % avec Rasitrio *versus* 5,4 % au maximum avec les bithérapies.

Informations supplémentaires sur chacun des composants

D'autres effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent survenir avec Rasitrio, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Aliskiren

Les effets indésirables graves sont notamment des réactions anaphylactiques et des angioœdèmes 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 :

Les effets indésirables connus de l'aliskiren sont présentés dans le tableau ci-dessous en utilisant la même convention que celle décrite précédemment pour l'association fixe.

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité
Affections cardiaques	
Fréquent	Sensation vertigineuse
Peu fréquent	Palpitations, œdèmes périphériques
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
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), réactions au niveau de la muqueuse buccale, éruption cutanée, prurit, urticaire
Rare	Angioœdèmes, 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

*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 :

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et des angioœdèmes sont survenus durant le traitement par l'aliskiren.

Dans les études cliniques contrôlées, des angioœdèmes 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'angioœdèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioœdème (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'angioœdème ou des symptômes évocateurs d'un angioœdème, qui, dans certains cas, étaient associés à l'administration d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioœdème, incluant les inhibiteurs du SRAA (IEC ou ARAII).

Au cours de la commercialisation, des angioœdèmes ou des réactions de type angioœdème 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 angioœdème (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.

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).

Investigations : 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, l'aliskiren 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 hématoците : 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 médicaments agissant sur le SRAA, 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. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique : Compte-tenu de données de tolérance limitées issues d'une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans traités par l'aliskiren, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants sont susceptibles d'être similaires à ceux observés chez les adultes hypertendus. Comme pour les autres bloqueurs du SRAA, les céphalées sont un effet indésirable fréquent chez les enfants traités par l'aliskiren.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, changements d'humeur (y compris anxiété), dépression
Rare	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, céphalées (notamment au début du traitement)
Peu fréquent	Tremblements, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision (y compris diplopie)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Très rare	Infarctus du myocarde, arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, rhinite
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, nausées
Peu fréquent	Vomissements, dyspepsie, modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation), sécheresse de la bouche
Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite, ictère, augmentation du taux d'enzymes hépatiques (principalement en rapport avec une cholestase)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, purpura, coloration anormale de la peau, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème
Très rare	Angioœdèmes, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Gonflement des chevilles
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, crampes musculaires, douleurs du dos
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Troubles mictionnels, nycturie, fréquence mictionnelle accrue
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Oedème, fatigue
Peu fréquent	Douleurs thoraciques, asthénie, douleurs, malaise

Investigations	
Peu fréquent	Prise de poids, perte de poids

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Ce médicament n'est plus autorisé

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celle contenues dans Rasitrio. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, y compris par l'hydrochlorothiazide :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie, parfois avec purpura
Très rare	Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie
Fréquent	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, aggravation du diabète
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Sensations vertigineuses, maux de tête, paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées modérées et vomissements
Rare	Gêne abdominale, constipation, diarrhées
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruption
Rare	Réactions de photosensibilité
Très rare	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Asthénie, pyrexie

Investigations

Très fréquent	Elévations du cholestérol et des triglycérides
Rare	Glycosurie

4.9 Surdosage

Symptômes

L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage par Rasitrio, en raison de l'effet antihypertenseur de l'association d'aliskiren, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide.

Avec l'aliskiren, l'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren.

Avec l'amlodipine, les données disponibles suggèrent qu'un surdosage massif pourrait entraîner une importante vasodilatation périphérique et, possiblement, une tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées, pouvant conduire jusqu'à un choc d'évolution fatale ont été rapportées avec l'amlodipine.

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

Traitement

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

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec l'amlodipine demande une surveillance cardiovasculaire active, comprenant une surveillance fréquente des fonctions cardiaque et respiratoire, une élévation des extrémités et une surveillance des volumes circulants et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut aider à rétablir le tonus vasculaire et la pression artérielle, sous réserve qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Du gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. L'administration de charbon à des volontaires sains dans les deux heures suivant l'ingestion de 10 mg d'amlodipine a réduit le taux d'absorption de l'amlodipine.

L'amlodipine étant fortement liée aux protéines, la dialyse n'est probablement pas bénéfique.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de la rénine ; code ATC : C09XA54

Rasitrio associe trois substances actives antihypertensives possédant des mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension

artérielle essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine, l'amlodipine à la classe des inhibiteurs calciques et l'hydrochlorothiazide à la classe des diurétiques thiazidiques. Lorsqu'ils sont associés, les effets consolidés de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, de la vasodilatation canaux calciques dépendante et de l'excrétion du chlorure de sodium entraînent une diminution de la pression artérielle d'une amplitude plus importante que les bithérapies correspondantes.

Association aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Chez les patients hypertendus, l'administration de Rasitrio une fois par jour a induit des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique, qui ont été maintenues pendant l'intervalle de dose de 24 heures. La réduction de la pression artérielle plus importante de Rasitrio par rapport à chaque bithérapie a été observée à chaque heure, y compris les premières heures du matin avec la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.

Rasitrio a été étudié dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre comparateur actif menée chez 1 181 patients dont 773 patients présentaient une hypertension artérielle modérée (PAS_{ma} 160-180 mmHg) et 408 patients une hypertension artérielle sévère (PAS_{ma} > 180 mmHg) au début de l'étude. Un grand nombre de patients étaient obèses (49 %) et plus de 14 % de la population totale était diabétique. Pendant les 4 premières semaines de traitement en double aveugle, les patients ont reçu l'association triple aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N = 308), ou les bithérapies aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N = 295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N = 282) et amlodipine/HCTZ 5/12,5 mg (N = 295). Après 4 semaines, les doses ont été augmentées pour 4 semaines supplémentaires de traitement en double aveugle à 300/10/25 mg d'aliskiren/amlodipine/HCTZ, 300/25 mg d'aliskiren/HCTZ, 300/10 mg d'aliskiren/amlodipine et 10/25 mg d'amlodipine/HCTZ.

Dans cette étude, Rasitrio administré à la dose de 300/10/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle moyenne (systolique/diastolique) statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales de 37,9/20,6 mmHg *versus* 31,4/18,0 mmHg avec l'association aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 30,8/17,0 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) chez les patients présentant une hypertension artérielle modérée à sévère. Chez les patients présentant une hypertension artérielle sévère (PAS \geq 180 mmHg), la réduction de la pression artérielle par rapport aux valeurs initiales avec Rasitrio et les bithérapies a été respectivement de 49,5/22,5 mmHg *versus* 38,1/17,6 mmHg avec l'association aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 39,9/17,8 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg). Dans un sous-groupe de 588 patients chez lesquels les patients de plus de 65 ans ont été rarement représentés et les patients de plus de 75 ans ont été très rarement représentés, l'association d'aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (300/10/25 mg) a induit une réduction de la pression artérielle moyenne (systolique/diastolique) de 39,7/21,1 mmHg par rapport aux valeurs initiales *versus* 31,3/18,74 mmHg avec l'aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 29,2/16,4 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence entre les résultats de pression artérielle systolique (PAS) \geq 10 mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale). L'effet de Rasitrio a été observé dès une semaine après l'instauration du traitement. Chez les patients présentant une hypertension artérielle modérée à sévère l'effet antihypertenseur a été indépendant de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'indice de masse corporelle et des troubles associés au surpoids (syndrome métabolique et diabète).

Rasitrio a été associé à une diminution significative de l'activité rénine plasmatique (ARP) (-34 %) par rapport au début de l'étude, tandis que l'ARP a augmenté (+170 %) avec la bithérapie amlodipine/hydrochlorothiazide. Les implications cliniques de ces différences de l'effet sur l'ARP sont inconnues actuellement.

Dans une étude de tolérance en ouvert de 28 à 54 semaines, l'efficacité antihypertensive a été mesurée en tant que critère secondaire et Rasitrio à la dose de 300/10/25 mg a entraîné des réductions de la

pression artérielles moyennes (systolique/diastolique) de 37,3/21,8 mmHg sur les 28 à 54 semaines de traitement. L'efficacité de Rasitrio a été maintenue pendant un an de traitement, sans diminution de l'effet observé.

Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre comparateur actif de 36 semaines menée chez des patients âgés dont la pression artérielle n'était pas contrôlée par 300/25 mg d'aliskiren/HCTZ (PAS \geq 140 mmHg), des réductions supplémentaires cliniquement significatives de la PA ont été observées à la fin de l'étude (semaine 36) chez les patients qui avaient reçu Rasitrio à la dose de 300/10/25 mg (réductions de la PASma/PADma de 15,0/8,6 mmHg à la semaine 22 à 30,8/14,1 mmHg à la semaine 36).

Dans les études cliniques achevées, Rasitrio a été administré à plus de 1 155 patients, dont 182 patients traités pendant un an ou plus. Le traitement par Rasitrio a été bien toléré aux doses allant jusqu'à 300 mg/10 mg/25 mg, avec une incidence globale d'événements indésirables similaire à celle observée avec les bithérapies correspondantes, à l'exception de l'hypotension symptomatique. Dans une étude contrôlée de courte durée, l'incidence de tous les effets indésirables potentiellement liés à l'hypotension a été de 4,9 % avec Rasitrio *versus* 3,7 % au maximum avec les bithérapies. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence a été de 10,2 % avec Rasitrio *versus* 5,4 % au maximum avec les bithérapies.

Il n'a pas été observé de corrélation entre l'incidence d'événements indésirables et le sexe, l'âge (à l'exception de l'hypotension symptomatique), l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Les événements indésirables ont été généralement transitoires et d'intensité légère. Il n'existe que des données de sécurité très limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans ou chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires majeures. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable clinique ont été de 3,6 % avec Rasitrio *versus* 2,4 % avec l'aliskiren/amlodipine, 0,7 % avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide et 2,7 % avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Aliskiren

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

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 médicaments inhibant le SRAA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) 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 médicaments antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Hypertension

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 de médicaments antihypertenseurs, dont les IEC et les ARAII. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), 300 mg d'aliskiren 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. L'aliskiren a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide.

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 gériatriques hypertendus âgés de 65 ans ou plus et chez des patients gériatriques âgés de 75 ans ou plus (30 %) 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.

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 médicaments 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 de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,11 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 1,00, 1,23, $p = 0,05$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo (37,9 % *versus* 30,2 %). En particulier, il a été observé une augmentation de l'incidence de l'altération de la fonction rénale (14,0 % *versus* 12,1 %), de l'hyperkaliémie (38,9 % *versus* 28,8 %), d'événements liés à une hypotension (19,7 % *versus* 16,2 %) et d'accidents vasculaires cérébraux adjudiqués (3,4 % *versus* 2,6 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les effets de l'aliskiren sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ne sont actuellement pas connus.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité à long terme de l'aliskiren chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

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.

Amlodipine

L'amlodipine contenue dans Rasiurio inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines.

La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours.

Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de co-administration avec des bêtabloquants chez l'homme.

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

L'amlodipine a démontré des effets cliniques bénéfiques chez les patients présentant un angor stable chronique, un angor vasospastique et une maladie coronarienne confirmée par angiographie.

Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque futur d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Utilisation chez les patients hypertendus

Une étude de morbi-mortalité randomisée en double aveugle intitulée *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* a été menée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IEC) en traitements de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie cardiaque coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl ou < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère principal entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), $p = 0,65$. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (élément d'un critère composite d'événements cardiovasculaires combinés) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], $p < 0,001$). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toute cause entre les traitements à base d'amlodipine et de chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Hydrochlorothiazide

Le tubule contourné distal rénal est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Le site de liaison principal pour l'action diurétique thiazidique est le récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal qui inhibe le transport du NaCl dans le tubule contourné distal. Les diurétiques thiazidiques agissent en inhibant le cotransporteur Na⁺-Cl⁻ par compétition pour le site Cl⁻, ce qui agit ainsi sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire, et une diminution de la kaliémie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rasitrio dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension artérielle essentielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide en association

Après administration orale d'un comprimé de l'association fixe d'aliskiren, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide, les concentrations maximales sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'aliskiren, en 8 heures pour l'amlodipine et en 2 à 3 heures pour l'hydrochlorothiazide. Après administration d'un comprimé de l'association fixe, la vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sont similaires à celles observées lorsque les composants sont administrés sous forme de composants individuels.

Les résultats d'une étude de l'effet des aliments au cours de laquelle le comprimé de 300/10/25 mg en association fixe a été administré avec un repas à haute teneur en graisse classique ont montré que les aliments induisaient une diminution de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption de l'aliskiren contenu dans le comprimé en association fixe, similaire à celle observée avec l'aliskiren en monothérapie. Les aliments n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide dans le comprimé en association fixe.

Aliskiren

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. 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.

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

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.

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants (âgés de 6-17 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 données disponibles 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).

Amlodipine

Absorption

Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 % et 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites étant excrétés dans les urines.

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue.

Linéarité

L'amlodipine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose thérapeutique de 5 mg à 10 mg.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures).

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %) essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant trois fois environ le niveau plasmatique.

Biotransformation et élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Linéarité

L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

En raison de la présence du composant hydrochlorothiazide, Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie ou une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir

rubrique 4.3). Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 4.2).

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 d'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'aliskiren n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

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).

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Comme il peut être attendu pour un composé éliminé presque exclusivement par les reins, la fonction rénale a un effet notable sur la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide. En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

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 modérée.

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation de l'ASC d'environ 40 à 60 %. Il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients gériatriques

Il n'existe pas de données concernant l'exposition systémique après l'administration de Rasitrio chez les patients gériatriques. Lorsque l'aliskiren est administré seul, l'ASC est plus élevée de 50 % chez les sujets gériatriques (plus de 65 ans) que chez les sujets jeunes. Le temps d'obtention des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les

patients jeunes. Chez les patients gériatriques, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, avec par conséquent des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination. Par conséquent, des précautions particulières lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans et plus, et une prudence extrême chez les patients âgés de 75 ans et plus sont recommandées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes. Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'effet de l'hydrochlorothiazide chez les patients âgés.

Population pédiatrique (en dessous de 18 ans)

La pharmacocinétique de Rasitrio n'a pas été étudiée. Une étude de pharmacocinétique de population a été menée chez 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans (dont 34 patients âgés de 6 à 12 ans et 28 patients âgés de 13 à 17 ans) recevant entre 1,25 et 20 mg d'amlodipine administrée une ou deux fois par jour. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et les adolescents âgés de 13 à 17 ans la clairance orale typique (CL/F) était de 22,5 et 27,4 l/h respectivement chez les garçons et de 16,4 et 21,3 l/h respectivement chez les filles. Une grande variabilité en termes d'exposition entre les individus a été observée. Les données rapportées chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aliskiren/hydrochlorothiazide et aliskiren/amlodipine

Il n'a pas été réalisé d'études non-cliniques de toxicologie de Rasitrio seul car ces études ont été menées pour chaque composant individuel.

Les profils de toxicité de l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide et d'aliskiren/amlodipine ont été bien caractérisés dans les études précliniques. Les deux associations ont été généralement bien tolérées chez le rat. Les résultats des études de toxicité par voie orale de 2 et 13 semaines correspondaient à ceux observés pour chaque composant individuel.

Aliskiren

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, 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 carcinogénité 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 essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

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).

Les études de pharmacologie de sécurité 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 étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

Amlodipine

Les données de sécurité cliniques et non-cliniques de l'amlodipine sont bien établies.

Reprotoxicité

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié à la substance active que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

Hydrochlorothiazide

Les études précliniques destinées à étayer l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ont inclus des tests de génotoxicité *in vitro* et des études de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité chez le rongeur. Il existe de larges données cliniques pour l'hydrochlorothiazide et celles-ci sont mentionnées aux rubriques appropriées.

Chez la souris et le rat, l'hydrochlorothiazide n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des mâles et des femelles dans les études où ces animaux ont reçu dans leur alimentation des doses allant jusqu'à 100 et 4 mg/kg/jour respectivement avant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses d'hydrochlorothiazide chez la souris et le rat représentent respectivement 19 et 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base mg/m². (En prenant pour hypothèse pour les calculs une dose de 25 mg/jour et un poids corporel du patient de 60 kg).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Talc

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
2 ans

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
2 ans

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :
18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56, 98 comprimés

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
Conditionnement simple contenant 30, 90 comprimés

Conditionnement en dose unitaire (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
contenant 56x1 comprimé

Conditionnement multiple en dose unitaire (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à
l'unité) contenant 98x1 comprimé (2 boîtes de 49x1)

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :

Conditionnement simple contenant 14, 28, 56 comprimés

Conditionnement multiple contenant 98 comprimés (2 boîtes de 49)

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 MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/037-048

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

Date de première autorisation : 22 novembre 2011

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A 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>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate), 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé marron, convexe ovoïde à bord biseauté, portant l'inscription « VIV » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rasitrio est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de Rasitrio est d'un comprimé par jour.

Les patients traités par l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés pris en même temps à la même heure de la journée peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Rasitrio contenant les mêmes doses de composants.

L'association à dose fixe ne doit être utilisée que lorsqu'un effet stable sur chacun des composants pris en même temps a été établi après l'augmentation posologique. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Populations particulières

Patients âgés de 65 ans et plus

Un risque accru d'événements indésirables liés à l'hypotension a été mis en évidence chez les patients âgés de 65 ans ou plus traités par Rasitrio. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

La dose initiale recommandée d'aliskiren chez ce groupe de patients 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.

Patients âgés de 75 ans et plus

Des données très limitées sont disponibles concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus

doit être restreinte aux patients dont la pression artérielle est contrôlée par l'association libre d'aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide administrés de façon concomitante, sans problème de sécurité d'emploi, notamment d'hypotension. Une prudence extrême est recommandée, comprenant une surveillance plus fréquente de la pression artérielle (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé compris entre 89-60 ml/min/1,73 m² et 59-30 ml/min/1,73 m² respectivement) (voir rubriques 4.4 et 5.2). Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Rasitrio est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante de Rasitrio avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Rasitrio doit être administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou chez les patients présentant une maladie évolutive du foie. Aucune recommandation de posologie de l'amlodipine n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rasitrio chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Rasitrio doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Rasitrio ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à d'autres dérivés de la dihydropyridine ou à d'autres dérivés sulfamidés.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatrémie, hypercalcémie, hyperuricémie symptomatique et hypokaliémie réfractaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine), (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

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

Comme avec tout médicament antihypertenseur, une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire ischémique peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

La fréquence d'hypotension symptomatique a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasitrio que chez les patients traités par les bithérapies d'aliskiren/amlodipine, d'aliskiren/hydrochlorothiazide ou d'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients, mais elles sont plus susceptibles de se produire chez les patients allergiques et asthmatiques.

Lupus érythémateux

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

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'amlodipine au cours d'une crise hypertensive n'ont pas été établies.

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 système rénine-angiotensine-aldostérone par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) n'est donc pas recommandée. Une surveillance étroite de la pression artérielle, de la fonction rénale et des électrolytes devra être effectuée si une co-administration est jugée absolument nécessaire.

L'utilisation de l'aliskiren en association avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubrique 4.3).

Patients gériatriques âgés de 65 ans et plus

Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans ou plus. La fréquence d'hypotension symptomatique a été plus élevée chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasitrio que chez les patients traités par les bithérapies d'aliskiren/amlodipine, d'aliskiren/hydrochlorothiazide ou d'amlodipine/hydrochlorothiazide. Les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à l'hypotension après un traitement par Rasitrio (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Patients gériatriques âgés de 75 ans et plus

Des données très limitées d'efficacité et de sécurité sont disponibles concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Une prudence extrême est recommandée, comprenant une surveillance plus fréquente de la pression artérielle (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque futur d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaires pour Rasitrio chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (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).

Risque d'hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Rasitrio 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 Rasitrio, ou alors le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite.

Déséquilibre électrolytique

Le traitement par Rasitrio ne doit débuter qu'après correction de l'hypokaliémie et de toute hypomagnésémie coexistante. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hypokaliémie ou exacerber une hypokaliémie préexistante. Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant une pathologie pouvant être à l'origine d'une perte importante de potassium, comme par exemple les néphropathies avec perte de sels ou les troubles de la fonction rénale d'origine pré-rénale (cardiogéniques). Si une hypokaliémie survient pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide Rasitrio doit être interrompu jusqu'à correction et stabilisation de l'équilibre potassique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une hypokaliémie. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse importante, les patients ayant un apport oral d'électrolytes inadéquat et les patients recevant un traitement concomitant avec des corticoïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

A l'inverse, 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. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer la survenue d'une hyponatrémie et d'une alcalose hypochlorémique ou exacerber une hyponatrémie préexistante. Une hyponatrémie, accompagnée de symptômes neurologiques (nausées, désorientation progressive, apathie) a été observée. Le traitement par l'hydrochlorothiazide ne doit être instauré qu'après correction d'une hyponatrémie préexistante. En cas de survenue d'une hyponatrémie sévère ou rapide pendant le traitement par Rasitrio, le traitement doit être interrompu jusqu'à la normalisation de la natrémie.

Tous les patients recevant des diurétiques thiazidiques doivent être surveillés régulièrement pour déséquilibre électrolytique, particulièrement en potassium, sodium et magnésium.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire de calcium et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Rasitrio doit être interrompu en

cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Il n'a pas été mis en évidence que Rasitrio pouvait réduire ou prévenir l'hyponatrémie induite par les diurétiques. En général, la déplétion chlorée est légère et ne nécessite pas de traitement.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Rasitrio chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, de créatinine et d'acide urique. Il n'existe pas de données chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère (créatininémie $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ 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 débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients hypertendus atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou les patients présentant une anurie (voir rubriques 4.2 et 4.3). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Comme pour les autres médicaments agissant sur le SRAA, des précautions doivent être prises lorsque Rasitrio 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 ou prolongée, à des vomissements prolongés, etc.), une maladie cardiaque, une maladie hépatique, un diabète ou une maladie rénale. L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des IEC ou des ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 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.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Rasitrio chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente ; des précautions doivent être prises chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients hypertendus présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2). Des précautions doivent être prises en cas d'administration de Rasitrio chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou une maladie évolutive du foie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies.

Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une précaution particulière s'impose en cas d'administration d'amlodipine chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral, ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux chez les patients diabétiques durant le traitement par Rasitrio. L'utilisation concomitante de Rasitrio avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète (voir rubrique 4.3).

Du fait du composant hydrochlorothiazide, Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hyperuricémie symptomatique (voir rubrique 4.3). L'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique du fait de la diminution de sa clairance et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie préexistante, ainsi que précipiter des crises de goutte chez les patients prédisposés.

Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion de calcium urinaire et peuvent entraîner une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. Rasitrio doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques. Une hypercalcémie sévère peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant les explorations de la fonction parathyroïdienne.

Sténose de l'artère rénale

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés n'est disponible concernant l'utilisation de Rasitrio chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, ou une sténose sur rein unique. Toutefois, comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, 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 angioedèmes

Des réactions anaphylactiques ont été observées au cours du traitement par l'aliskiren depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des cas d'angioedèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioedème (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'angioedème ou des symptômes évocateurs d'un angioedème, qui, dans certains cas, avaient fait suite à l'utilisation d'autres médicaments susceptibles de provoquer un angioedème, 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 angioedèmes ou des réactions de type angioedème ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'aliskiren avec des IEC et/ou des ARAII (voir rubrique 4.8).

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

Les patients ayant des antécédents d'angioedème peuvent avoir un risque accru de développer un angioedème 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'angioedème 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 angioedème, Rasitrio 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.

Photosensibilité

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

Glaucome aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie transitoire aiguë et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

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

Informations sur les interactions de Rasitrio

Une analyse pharmacocinétique de population chez des patients hypertendus n'a pas montré de modifications cliniquement pertinentes de l'exposition à l'état d'équilibre (ASC) et de la C_{max} de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide par rapport aux bithérapies correspondantes.

Médicaments agissant sur la kaliémie: L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide est atténué par l'effet d'épargne potassique de l'aliskiren. Cependant, cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique est susceptible d'être potentialisé par d'autres médicaments associés à une déplétion potassique et à une hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les corticoïdes, les laxatifs, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G, les dérivés de l'acide acétylsalicylique). A l'inverse, 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, des précautions devront être prises. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments influencés par des perturbations de la kaliémie : Il est recommandé de contrôler régulièrement la kaliémie lorsque Rasitrio est administré avec des médicaments qui sont influencés par des perturbations de la kaliémie (par exemple glucosides digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs : Comme avec les autres substances agissant sur le système rénine-angiotensine, les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Les AINS peuvent aussi diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (patients déshydratés ou patients âgés) l'administration concomitante d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide 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'administration de Rasitrio avec un AINS nécessite donc des précautions, en particulier chez les patients âgés.

Informations sur les interactions de l'aliskiren

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

- *Double blocage du SRAA*

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *Inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (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 (voir rubrique 4.2)

- *Jus de pamplemousse*

La prise de jus de pamplemousse avec l'aliskiren a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskiren. La prise concomitante 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. Cette diminution est probablement due à une inhibition, par le jus de pamplemousse, 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, Rasitrio ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse.

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. 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, des précautions devront être prises.

L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et n'est pas recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- *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'excretion 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 (OAT1). 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 interaction avec les inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)), 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.

- *Interactions avec les aliments*

Il a été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren (voir rubrique 4.2).

Absence d'interaction

- Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren 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 ($\downarrow 28 \%$), l'amlodipine ($\uparrow 29 \%$) ou la cimétidine ($\uparrow 19 \%$) a conduit à des modifications de la C_{\max} ou de l'ASC de l'aliskiren 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 l'aliskiren ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de l'aliskiren 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 d'aliskiren ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.
- Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par l'aliskiren.

- *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 l'aliskiren. Les inducteurs de la gp-P (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité de l'aliskiren.

- *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 interaction avec le jus de pamplemousse).

Informations sur les interactions de l'amlodipine

Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- *Inhibiteurs du CYP3A4*

L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine. La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

- *Inducteurs du CYP3A4*

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (ex. rifampicine, extrait de millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

- *Jus de pamplemousse*

L'administration concomitante d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

- *Dantrolène (perfusion)*

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène intraveineux. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

- Les effets hypotenseurs de l'amlodipine viennent s'ajouter aux effets hypotenseurs d'autres médicaments antihypertenseurs.

- L'administration concomitante de doses multiples de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition à la simvastatine de 77 % par rapport à la simvastatine seule. Il est recommandé de limiter la dose de simvastatine à 20 mg par jour chez les patients recevant de l'amlodipine.

Absence d'interaction

- Dans les études cliniques d'interaction, l'amlodipine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la digoxine, de la warfarine ou de la ciclosporine.

Informations sur les interactions de l'hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas d'administration concomitante :

Association déconseillée

- *Lithium*

Les diurétiques thiazidiques diminuant la clairance rénale du lithium, le risque de toxicité du lithium peut donc être majoré avec l'hydrochlorothiazide. La co-administration de lithium et d'hydrochlorothiazide n'est pas recommandée. Si cette association s'avère indispensable, la lithémie doit être surveillée étroitement pendant le traitement concomitant.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- *Alcool, barbituriques ou narcotiques*

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

- *Amantadine*

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent majorer le risque de réactions indésirables dus à l'amantadine.

- *Agents antidiabétiques (ex. insuline et antidiabétiques oraux)*

Les diurétiques thiazidiques peuvent modifier la tolérance au glucose. Une adaptation posologique du médicament antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par l'éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

- *Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique*

Les agents anticholinergiques (ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, du fait apparemment de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. A l'inverse, il est anticipé que les substances prokinétiques telles que le cisapride peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.

- *Médicaments anti-goutteux*

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

- *Médicaments pouvant induire des torsades de pointes*

En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.

- *Médicaments affectant la natrémie*

L'hyponatrémie liée à la prise de diurétiques peut être aggravée par l'administration concomitante de médicaments tels que les antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, etc. Une prudence s'impose en cas d'administration prolongée de ce type de médicaments.

- *Bêta-bloquants et diazoxide*

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

- *Résines échangeuses d'ions*

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

- *Vitamine D et sels de calcium*

L'administration de diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, avec la vitamine D ou avec des sels de calcium peut majorer l'élévation de la calcémie. L'utilisation concomitante de diurétiques de type thiazidique peut entraîner une hypercalcémie chez les patients présentant une prédisposition à l'hypercalcémie (ex. hyperparathyroïdie, cancer ou pathologies induites par la vitamine D) en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium.

- *Myorelaxants non dépolarisants*

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

- *Agents cytotoxiques*

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

- *Digoxine ou autres digitaliques*

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les diurétiques thiazidiques favorisent l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

- *Méthyl dopa*

Des cas isolés d'anémie hémolytique ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyl dopa.

- *Produits de contraste iodés*

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

- *Amines pressives (par exemple noradrénaline, adrénaline)*

L'hydrochlorothiazide peut diminuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline. La pertinence clinique de cet effet est incertaine et n'est pas suffisante pour empêcher leur utilisation.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/contraception chez les hommes et les femmes

Les professionnels de santé qui prescrivent Rasitrio doivent avertir les femmes en âge de procréer du risque potentiel pendant la grossesse. Le passage à un traitement antihypertenseur alternatif adapté doit être effectué avant une grossesse planifiée car Rasitrio ne doit pas être utilisé chez les femmes qui envisagent une grossesse.

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 système rénine-angiotensine-aldostérone ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme tout médicament agissant directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'aliskiren ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

La sécurité d'emploi de l'amlodipine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Des études sur la reproduction chez le rat n'ont pas montré de toxicité sauf un retard de la date d'accouchement et une prolongation de la durée du travail à des doses 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour les hommes (voir rubrique 5.3). L'utilisation pendant la grossesse est uniquement recommandée lorsqu'il n'y a pas d'alternative plus sûre et lorsque la maladie elle-même présente des risques plus importants pour la mère et pour le fœtus.

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, déséquilibres électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Rasitrio ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse. Rasitrio est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

Si une grossesse est découverte pendant le traitement, Rasitrio doit être arrêté dès que possible.

Allaitement

On ne sait pas si l'aliskiren et/ou l'amlodipine sont excrétés dans le lait maternel. Chez la rate, l'aliskiren est excrété dans le lait.

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel humain en faible quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse importante peuvent inhiber la lactation.

L'utilisation de Rasitrio pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Rasitrio est utilisé pendant l'allaitement, les doses administrées doivent rester les plus faibles possible.

Fécondité

Il n'existe pas de données cliniques sur la fécondité en cas d'utilisation de Rasitrio.

Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fécondité. Dans une étude menée chez le rat, des effets indésirables ont été détectés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3). Chez le rat, la fertilité n'a pas été affectée pour des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour d'aliskiren et 4 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Néanmoins, l'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de Rasitrio.

L'amlodipine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si des patients prenant de l'amlodipine présentent des sensations vertigineuses, une somnolence, des céphalées, une fatigue ou des nausées, leur capacité de réaction peut être altérée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide en association

Le profil de sécurité de Rasitrio présenté ci-dessous est basé sur les études cliniques menées avec Rasitrio et sur le profil de sécurité connu de chaque composant, l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide. Les données de sécurité d'emploi de Rasitrio chez des patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Rasitrio sont une hypotension et des sensations vertigineuses. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Rasitrio (aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide) et listés dans les paragraphes respectifs de chaque composant peuvent survenir avec Rasitrio.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Informations sur Rasitrio

Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique

L'œdème périphérique est un effet indésirable dose-dépendant connu de l'amlodipine et des cas ont également été rapportés avec l'aliskiren au cours de la commercialisation. Dans une étude contrôlée

de courte durée contre double comparateur actif, l'incidence des œdèmes périphériques observée avec Rasitrio a été de 7,1 % *versus* 8,0 % pour l'aliskiren/amlodipine, 4,1 % pour l'amlodipine/hydrochlorothiazide et 2,0 % pour l'aliskiren/hydrochlorothiazide en bithérapies.

Dans une étude contrôlée de courte durée contre comparateur actif, l'incidence de tous les effets indésirables potentiellement liés à une hypotension a été de 4,9 % avec Rasitrio *versus* 3,7 % au maximum avec les bithérapies. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence a été de 10,2 % avec Rasitrio *versus* 5,4 % au maximum avec les bithérapies.

Informations supplémentaires sur chacun des composants

D'autres effets indésirables rapportés antérieurement avec un des composants peuvent survenir avec Rasitrio, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques.

Aliskiren

Les effets indésirables graves sont notamment des réactions anaphylactiques et des œdèmes 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 :

Les effets indésirables connus de l'aliskiren sont présentés dans le tableau ci-dessous en utilisant la même convention que celle décrite précédemment pour l'association fixe.

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité
Affections cardiaques	
Fréquent	Sensation vertigineuse
Peu fréquent	Palpitations, œdèmes périphériques
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée
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), réactions au niveau de la muqueuse buccale, éruption cutanée, prurit, urticaire
Rare	Angioœdèmes, 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

*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 :

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques et des angioédèmes sont survenus durant le traitement par l'aliskiren.

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 angioédèmes ou des réactions de type angioédème 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 angioédème (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.

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).

Investigations : 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, l'aliskiren 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 hématoците : 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 médicaments agissant sur le SRAA, 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. L'association d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et est non recommandée chez les autres patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique : Compte-tenu de données de tolérance limitées issues d'une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans traités par l'aliskiren, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants sont susceptibles d'être similaires à ceux observés chez les adultes hypertendus. Comme pour les autres bloqueurs du SRAA, les céphalées sont un effet indésirable fréquent chez les enfants traités par l'aliskiren.

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très rare	Leucopénie, thrombopénie
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réactions allergiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hyperglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie, changements d'humeur (y compris anxiété), dépression
Rare	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Somnolence, céphalées (notamment au début du traitement)
Peu fréquent	Tremblements, dysgueusie, syncope, hypoesthésie, paresthésie
Très rare	Hypertonie, neuropathie périphérique
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles de la vision (y compris diplopie)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Acouphènes
Affections cardiaques	
Fréquent	Palpitations
Très rare	Infarctus du myocarde, arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire)
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Très rare	Vascularite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, rhinite
Très rare	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleurs abdominales, nausées
Peu fréquent	Vomissements, dyspepsie, modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation), sécheresse de la bouche
Très rare	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Hépatite, ictère, augmentation du taux d'enzymes hépatiques (principalement en rapport avec une cholestase)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, purpura, coloration anormale de la peau, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, exanthème
Très rare	Angioœdèmes, érythème polymorphe, urticaire, dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Gonflement des chevilles
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, crampes musculaires, douleurs du dos
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Troubles mictionnels, nycturie, fréquence mictionnelle accrue
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Oedème, fatigue
Peu fréquent	Douleurs thoraciques, asthénie, douleurs, malaise

Investigations	
Peu fréquent	Prise de poids, perte de poids

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

Ce médicament n'est plus autorisé

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide a été largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celle contenues dans Rasitrio. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, y compris par l'hydrochlorothiazide :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Thrombopénie, parfois avec purpura
Très rare	Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire	
Très rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hypokaliémie
Fréquent	Hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie
Rare	Hypercalcémie, hyperglycémie, aggravation du diabète
Très rare	Alcalose hypochlorémique
Affections psychiatriques	
Rare	Dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Rare	Sensations vertigineuses, maux de tête, paresthésies
Affections oculaires	
Rare	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé
Affections cardiaques	
Rare	Arythmies cardiaques
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très rare	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Perte d'appétit, nausées modérées et vomissements
Rare	Gêne abdominale, constipation, diarrhées
Très rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Rare	Cholestase intrahépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Urticaire et autres formes d'éruption
Rare	Réactions de photosensibilité
Très rare	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Asthénie, pyrexie

Investigations

Très fréquent	Elévations du cholestérol et des triglycérides
Rare	Glycosurie

4.9 Surdosage

Symptômes

L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage par Rasitrio, en raison de l'effet antihypertenseur de l'association d'aliskiren, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide.

Avec l'aliskiren, l'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren.

Avec l'amlodipine, les données disponibles suggèrent qu'un surdosage massif pourrait entraîner une importante vasodilatation périphérique et, possiblement, une tachycardie réflexe. Des hypotensions systémiques marquées et probablement prolongées, pouvant conduire jusqu'à un choc d'évolution fatale ont été rapportées avec l'amlodipine.

Un surdosage avec l'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées et une somnolence. L'hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glucosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

Traitement

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

Une hypotension cliniquement significative due à un surdosage avec l'amlodipine demande une surveillance cardiovasculaire active, comprenant une surveillance fréquente des fonctions cardiaque et respiratoire, une élévation des extrémités et une surveillance des volumes circulants et du débit urinaire.

Un vasoconstricteur peut aider à rétablir le tonus vasculaire et la pression artérielle, sous réserve qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Du gluconate de calcium administré par voie intraveineuse peut être utile pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

Un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. L'administration de charbon à des volontaires sains dans les deux heures suivant l'ingestion de 10 mg d'amlodipine a réduit le taux d'absorption de l'amlodipine.

L'amlodipine étant fortement liée aux protéines, la dialyse n'est probablement pas bénéfique.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de la rénine ; code ATC : C09XA54

Rasitrio associe trois substances actives antihypertensives possédant des mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension

artérielle essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine, l'amlodipine à la classe des inhibiteurs calciques et l'hydrochlorothiazide à la classe des diurétiques thiazidiques. Lorsqu'ils sont associés, les effets consolidés de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, de la vasodilatation canaux calciques dépendante et de l'excrétion du chlorure de sodium entraînent une diminution de la pression artérielle d'une amplitude plus importante que les bithérapies correspondantes.

Association aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

Chez les patients hypertendus, l'administration de Rasitrio une fois par jour a induit des réductions cliniquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique, qui ont été maintenues pendant l'intervalle de dose de 24 heures. La réduction de la pression artérielle plus importante de Rasitrio par rapport à chaque bithérapie a été observée à chaque heure, y compris les premières heures du matin avec la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.

Rasitrio a été étudié dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre comparateur actif menée chez 1 181 patients dont 773 patients présentaient une hypertension artérielle modérée (PASma 160-180 mmHg) et 408 patients une hypertension artérielle sévère (PASma > 180 mmHg) au début de l'étude. Un grand nombre de patients étaient obèses (49 %) et plus de 14 % de la population totale était diabétique. Pendant les 4 premières semaines de traitement en double aveugle, les patients ont reçu l'association triple aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N = 308), ou les bithérapies aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N = 295), aliskiren/amlodipine 150/5 mg (N = 282) et amlodipine/HCTZ 5/12,5 mg (N = 295). Après 4 semaines, les doses ont été augmentées pour 4 semaines supplémentaires de traitement en double aveugle à 300/10/25 mg d'aliskiren/amlodipine/HCTZ, 300/25 mg d'aliskiren/HCTZ, 300/10 mg d'aliskiren/amlodipine et 10/25 mg d'amlodipine/HCTZ.

Dans cette étude, Rasitrio administré à la dose de 300/10/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle moyenne (systolique/diastolique) statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales de 37,9/20,6 mmHg *versus* 31,4/18,0 mmHg avec l'association aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 30,8/17,0 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) chez les patients présentant une hypertension artérielle modérée à sévère. Chez les patients présentant une hypertension artérielle sévère (PAS \geq 180 mmHg), la réduction de la pression artérielle par rapport aux valeurs initiales avec Rasitrio et les bithérapies a été respectivement de 49,5/22,5 mmHg *versus* 38,1/17,6 mmHg avec l'association aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 39,9/17,8 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg). Dans un sous-groupe de 588 patients chez lesquels les patients de plus de 65 ans ont été rarement représentés et les patients de plus de 75 ans ont été très rarement représentés, l'association d'aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide (300/10/25 mg) a induit une réduction de la pression artérielle moyenne (systolique/diastolique) de 39,7/21,1 mmHg par rapport aux valeurs initiales *versus* 31,3/18,74 mmHg avec l'aliskiren/amlodipine (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide (300/25 mg) et 29,2/16,4 mmHg avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide (10/25 mg) (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence entre les résultats de pression artérielle systolique (PAS) \geq 10 mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale). L'effet de Rasitrio a été observé dès une semaine après l'instauration du traitement. Chez les patients présentant une hypertension artérielle modérée à sévère l'effet antihypertenseur a été indépendant de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'indice de masse corporelle et des troubles associés au surpoids (syndrome métabolique et diabète).

Rasitrio a été associé à une diminution significative de l'activité rénine plasmatique (ARP) (-34 %) par rapport au début de l'étude, tandis que l'ARP a augmenté (+170 %) avec la bithérapie amlodipine/hydrochlorothiazide. Les implications cliniques de ces différences de l'effet sur l'ARP sont inconnues actuellement.

Dans une étude de tolérance en ouvert de 28 à 54 semaines, l'efficacité antihypertensive a été mesurée en tant que critère secondaire et Rasitrio à la dose de 300/10/25 mg a entraîné des réductions de la

pression artérielles moyennes (systolique/diastolique) de 37,3/21,8 mmHg sur les 28 à 54 semaines de traitement. L'efficacité de Rasitrio a été maintenue pendant un an de traitement, sans diminution de l'effet observé.

Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre comparateur actif de 36 semaines menée chez des patients âgés dont la pression artérielle n'était pas contrôlée par 300/25 mg d'aliskiren/HCTZ (PAS \geq 140 mmHg), des réductions supplémentaires cliniquement significatives de la PA ont été observées à la fin de l'étude (semaine 36) chez les patients qui avaient reçu Rasitrio à la dose de 300/10/25 mg (réductions de la PASma/PADma de 15,0/8,6 mmHg à la semaine 22 à 30,8/14,1 mmHg à la semaine 36).

Dans les études cliniques achevées, Rasitrio a été administré à plus de 1 155 patients, dont 182 patients traités pendant un an ou plus. Le traitement par Rasitrio a été bien toléré aux doses allant jusqu'à 300 mg/10 mg/25 mg, avec une incidence globale d'événements indésirables similaire à celle observée avec les bithérapies correspondantes, à l'exception de l'hypotension symptomatique. Dans une étude contrôlée de courte durée, l'incidence de tous les effets indésirables potentiellement liés à l'hypotension a été de 4,9 % avec Rasitrio *versus* 3,7 % au maximum avec les bithérapies. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'incidence a été de 10,2 % avec Rasitrio *versus* 5,4 % au maximum avec les bithérapies.

Il n'a pas été observé de corrélation entre l'incidence d'événements indésirables et le sexe, l'âge (à l'exception de l'hypotension symptomatique), l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Les événements indésirables ont été généralement transitoires et d'intensité légère. Il n'existe que des données de sécurité très limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans ou chez les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires majeures. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable clinique ont été de 3,6 % avec Rasitrio *versus* 2,4 % avec l'aliskiren/amlodipine, 0,7 % avec l'aliskiren/hydrochlorothiazide et 2,7 % avec l'amlodipine/hydrochlorothiazide.

Aliskiren

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

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 médicaments inhibant le SRAA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) 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 médicaments antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

Hypertension

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 de médicaments antihypertenseurs, dont les IEC et les ARAII. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), 300 mg d'aliskiren 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. L'aliskiren a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide.

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 gériatriques hypertendus âgés de 65 ans ou plus et chez des patients gériatriques âgés de 75 ans ou plus (30 %) 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.

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 médicaments 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 de l'étude ont indiqué un rapport de risque de 1,11 en faveur du placebo pour le critère principal d'évaluation (intervalle de confiance à 95 % : 1,00, 1,23, $p = 0,05$ [bilatéral]). De plus, une augmentation de l'incidence d'événements indésirables a été observée avec l'aliskiren par rapport au placebo (37,9 % *versus* 30,2 %). En particulier, il a été observé une augmentation de l'incidence de l'altération de la fonction rénale (14,0 % *versus* 12,1 %), de l'hyperkaliémie (38,9 % *versus* 28,8 %), d'événements liés à une hypotension (19,7 % *versus* 16,2 %) et d'accidents vasculaires cérébraux adjudiqués (3,4 % *versus* 2,6 %). L'augmentation de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux a été plus importante chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les effets de l'aliskiren sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires ne sont actuellement pas connus.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité à long terme de l'aliskiren chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

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.

Amlodipine

L'amlodipine contenue dans Rasiurio inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines.

La contraction du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire dépendent de l'entrée des ions calcium extracellulaires dans ces cellules par des canaux ioniques spécifiques.

Après l'administration de doses thérapeutiques à des patients hypertendus, l'amlodipine entraîne une vasodilatation qui se traduit par une réduction des valeurs tensionnelles en position couchée ou debout. Ces baisses de la pression artérielle ne s'accompagnent pas d'une modification significative de la fréquence cardiaque ou des taux plasmatiques de catécholamines en cas d'administration au long cours.

Les concentrations plasmatiques sont corrélées à l'effet chez les patients jeunes comme chez les patients âgés.

Chez les patients hypertendus avec une fonction rénale normale, des doses thérapeutiques d'amlodipine ont entraîné une diminution des résistances vasculaires rénales et une augmentation du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal efficace, sans modification de la fraction de filtration ou de la protéinurie.

Chez les patients avec une fonction ventriculaire normale traités par l'amlodipine, les mesures hémodynamiques de la fonction cardiaque au repos et au cours de l'effort (ou de la stimulation) ont généralement montré une légère augmentation de l'index cardiaque, sans influence significative sur le dP/dt ou sur la pression ou le volume diastolique du ventricule gauche, comme avec les autres inhibiteurs calciques. Dans les études hémodynamiques, l'amlodipine n'a pas été associée à un effet inotrope négatif lorsqu'elle a été administrée à doses thérapeutiques à des animaux et à des volontaires sains, même en cas de co-administration avec des bêtabloquants chez l'homme.

L'amlodipine ne modifie pas la fonction du nœud sinusal ou la conduction auriculoventriculaire chez les animaux ou volontaires sains. Dans les études cliniques dans lesquelles l'amlodipine a été administrée en association avec des bêtabloquants à des patients soit hypertendus soit angoreux, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres électrocardiographiques.

L'amlodipine a démontré des effets cliniques bénéfiques chez les patients présentant un angor stable chronique, un angor vasospastique et une maladie coronarienne confirmée par angiographie.

Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive car ils peuvent augmenter le risque futur d'événements cardiovasculaires et de mortalité.

Utilisation chez les patients hypertendus

Une étude de morbi-mortalité randomisée en double aveugle intitulée *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* a été menée pour comparer des traitements récents : amlodipine 2,5-10 mg/jour (inhibiteur calcique) ou lisinopril 10-40 mg/jour (IEC) en traitements de première intention, à un diurétique thiazidique, la chlorthalidone 12,5-25 mg/jour dans l'hypertension légère à modérée.

Au total, 33 357 patients hypertendus âgés de 55 ans ou plus ont été randomisés et suivis pendant une durée moyenne de 4,9 ans. Les patients présentaient au moins un autre facteur de risque de maladie cardiaque coronarienne, incluant : antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (plus de 6 mois avant l'inclusion) ou autre maladie cardiovasculaire athéroscléreuse confirmée (total 51,5 %), diabète de type 2 (36,1 %), HDL-cholestérol < 35 mg/dl ou < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrophie ventriculaire gauche diagnostiquée par électrocardiographie ou échocardiographie (20,9 %), tabagisme (21,9 %).

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal. Il n'a pas été observé de différence significative sur le critère principal entre les traitements à base d'amlodipine et les traitements à base de chlorthalidone : rapport de risque (RR) 0,98, IC à 95 % (0,90-1,07), $p = 0,65$. Parmi les critères secondaires, l'incidence d'insuffisance cardiaque (élément d'un critère composite d'événements cardiovasculaires combinés) a été significativement plus élevée dans le groupe amlodipine que dans le groupe chlorthalidone (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, IC à 95 % [1,25-1,52], $p < 0,001$). Cependant, il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité toute cause entre les traitements à base d'amlodipine et de chlorthalidone : RR 0,96, IC à 95 % [0,89-1,02], $p = 0,20$.

Hydrochlorothiazide

Le tubule contourné distal rénal est le site d'action principal des diurétiques thiazidiques. Le site de liaison principal pour l'action diurétique thiazidique est le récepteur à haute affinité présent dans le cortex rénal qui inhibe le transport du NaCl dans le tubule contourné distal. Les diurétiques thiazidiques agissent en inhibant le cotransporteur Na⁺-Cl⁻ par compétition pour le site Cl⁻, ce qui agit ainsi sur les mécanismes de réabsorption des électrolytes : directement en augmentant l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales et indirectement en réduisant le volume plasmatique par cette action diurétique, avec par conséquent une augmentation de l'activité rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium urinaire, et une diminution de la kaliémie.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rasitrio dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension artérielle essentielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide en association

Après administration orale d'un comprimé de l'association fixe d'aliskiren, d'amlodipine et d'hydrochlorothiazide, les concentrations maximales sont atteintes en 1 à 2 heures pour l'aliskiren, en 8 heures pour l'amlodipine et en 2 à 3 heures pour l'hydrochlorothiazide. Après administration d'un comprimé de l'association fixe, la vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'aliskiren, de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide sont similaires à celles observées lorsque les composants sont administrés sous forme de composants individuels.

Les résultats d'une étude de l'effet des aliments au cours de laquelle le comprimé de 300/10/25 mg en association fixe a été administré avec un repas à haute teneur en graisse classique ont montré que les aliments induisaient une diminution de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption de l'aliskiren contenu dans le comprimé en association fixe, similaire à celle observée avec l'aliskiren en monothérapie. Les aliments n'ont pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide dans le comprimé en association fixe.

Aliskiren

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. 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.

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

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.

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique chez 39 enfants (âgés de 6-17 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 données disponibles 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).

Amlodipine

Absorption

Après administration orale de doses thérapeutiques d'amlodipine seule, les concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine sont atteintes en 6 à 12 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée entre 64 % et 80 %. La biodisponibilité de l'amlodipine n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 21 l/kg. Les études *in vitro* ont montré que l'amlodipine circulante est liée à environ 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination

L'amlodipine est presque entièrement (à environ 90 %) métabolisée dans le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère et 60 % des métabolites étant excrétés dans les urines.

L'élimination plasmatique de l'amlodipine est biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30 à 50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration continue.

Linéarité

L'amlodipine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose thérapeutique de 5 mg à 10 mg.

Hydrochlorothiazide

Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement (T_{max} d'environ 2 heures).

L'effet du repas sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide, le cas échéant, a peu de répercussion clinique. Après administration orale, la biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide est de 70 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 4 à 8 l/kg. L'hydrochlorothiazide circulant est lié aux protéines sériques (40 % à 70 %) essentiellement à l'albumine sérique. L'hydrochlorothiazide s'accumule également dans les érythrocytes à une concentration représentant trois fois environ le niveau plasmatique.

Biotransformation et élimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé principalement sous forme inchangée. L'hydrochlorothiazide est éliminé du plasma avec une demi-vie d'environ 6 à 15 heures en phase terminale d'élimination. La pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est pas modifiée lors d'une administration répétée et l'accumulation est minime en cas de prise quotidienne. Plus de 95 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale implique une filtration passive et une sécrétion active dans les tubules rénaux.

Linéarité

L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

Populations particulières

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

Insuffisance rénale

En raison de la présence du composant hydrochlorothiazide, Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une anurie ou une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir

rubrique 4.3). Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 4.2).

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 d'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'aliskiren n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²). L'utilisation concomitante d'aliskiren avec des ARAII ou des IEC est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

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).

La pharmacocinétique de l'amlodipine n'est pas influencée de manière significative par l'altération de la fonction rénale.

Comme il peut être attendu pour un composé éliminé presque exclusivement par les reins, la fonction rénale a un effet notable sur la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide. En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Rasitrio est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

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 modérée.

Des données cliniques très limitées sont disponibles concernant l'administration d'amlodipine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients insuffisants hépatiques présentent une diminution de la clairance de l'amlodipine avec pour conséquence une augmentation de l'ASC d'environ 40 à 60 %. Il convient d'administrer le produit avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients gériatriques

Il n'existe pas de données concernant l'exposition systémique après l'administration de Rasitrio chez les patients gériatriques. Lorsque l'aliskiren est administré seul, l'ASC est plus élevée de 50 % chez les sujets gériatriques (plus de 65 ans) que chez les sujets jeunes. Le temps d'obtention des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les

patients jeunes. Chez les patients gériatriques, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, avec par conséquent des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination. Par conséquent, des précautions particulières lors de l'administration de Rasitrio chez les patients âgés de 65 ans et plus, et une prudence extrême chez les patients âgés de 75 ans et plus sont recommandées (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes. Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'effet de l'hydrochlorothiazide chez les patients âgés.

Population pédiatrique (en dessous de 18 ans)

La pharmacocinétique de Rasitrio n'a pas été étudiée. Une étude de pharmacocinétique de population a été menée chez 74 enfants hypertendus âgés de 1 à 17 ans (dont 34 patients âgés de 6 à 12 ans et 28 patients âgés de 13 à 17 ans) recevant entre 1,25 et 20 mg d'amlodipine administrée une ou deux fois par jour. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et les adolescents âgés de 13 à 17 ans la clairance orale typique (CL/F) était de 22,5 et 27,4 l/h respectivement chez les garçons et de 16,4 et 21,3 l/h respectivement chez les filles. Une grande variabilité en termes d'exposition entre les individus a été observée. Les données rapportées chez les enfants de moins de 6 ans sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aliskiren/hydrochlorothiazide et aliskiren/amlodipine

Il n'a pas été réalisé d'études non-cliniques de toxicologie de Rasitrio seul car ces études ont été menées pour chaque composant individuel.

Les profils de toxicité de l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide et d'aliskiren/amlodipine ont été bien caractérisés dans les études précliniques. Les deux associations ont été généralement bien tolérées chez le rat. Les résultats des études de toxicité par voie orale de 2 et 13 semaines correspondaient à ceux observés pour chaque composant individuel.

Aliskiren

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, 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 carcinogénité 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 essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

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).

Les études de pharmacologie de sécurité 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 étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

Amlodipine

Les données de sécurité cliniques et non-cliniques de l'amlodipine sont bien établies.

Reprotoxicité

Les études de reprotoxicité chez le rat et la souris ont montré un retard de la mise bas, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie de la descendance à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base en mg/kg.

Altération de la fécondité

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m²). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

Pouvoirs cancérigène et mutagène

Des rats et des souris traités par l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour délivrer des posologies quotidiennes de 0,3, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose maximale (pour la souris similaire et pour les rats deux fois* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg sur une base en mg/m²) a été proche de la dose maximale tolérée pour la souris mais non pour le rat.

Des études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié à la substance active que ce soit au niveau génique ou chromosomique.

* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

Hydrochlorothiazide

Les études précliniques destinées à étayer l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ont inclus des tests de génotoxicité *in vitro* et des études de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité chez le rongeur. Il existe de larges données cliniques pour l'hydrochlorothiazide et celles-ci sont mentionnées aux rubriques appropriées.

Chez la souris et le rat, l'hydrochlorothiazide n'a pas eu d'effets indésirables sur la fertilité des mâles et des femelles dans les études où ces animaux ont reçu dans leur alimentation des doses allant jusqu'à 100 et 4 mg/kg/jour respectivement avant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses d'hydrochlorothiazide chez la souris et le rat représentent respectivement 19 et 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base mg/m². (En prenant pour hypothèse pour les calculs une dose de 25 mg/jour et un poids corporel du patient de 60 kg).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
2 ans

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
2 ans

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :
18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56, 98 comprimés

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :
Conditionnement simple contenant 30, 90 comprimés
Conditionnement en dose unitaire (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)
contenant 56x1 comprimé
Conditionnement multiple en dose unitaire (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à
l'unité) contenant 98x1 comprimé (2 boîtes de 49x1)

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56 comprimés
Conditionnement multiple contenant 98 comprimés (2 boîtes de 49)

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 MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/049-060

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

Date de première autorisation : 22 novembre 2011

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A 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>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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 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.

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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

• **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le rapport final de l'étude ALTITUDE, incluant la phase d'extension d'un an de tolérance, couvrant les résultats de la phase active de traitement applicables aux deux différentes dates d'analyse.	31 octobre 2013

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT SIMPLE/ ETUI CARTON POUR
CONDITIONNEMENT UNITAIRE (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à
l'unité)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren),
5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/001	14 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/009	14 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/002	28 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/010	28 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/003	30 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/004	56 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/011	56 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/007	56 comprimés (plaquettes thermorformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/005	90 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/006	98 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 98
(2 boîtes de 49 comprimés pelliculés) - SANS LA BLUE BOX**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren),
5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49x1 comprimé.

Ne peuvent être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/012	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/008	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 98 (2 boîtes de 49 comprimés pelliculés) - INCLUANT LA BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren), 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.
Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/012	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/008	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT SIMPLE/ ETUI CARTON POUR
CONDITIONNEMENT UNITAIRE (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à
l'unité)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren),
5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/013	14 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/021	14 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/014	28 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/022	28 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/015	30 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/016	56 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/023	56 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/019	56 comprimés (plaquettes thermorformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/017	90 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/018	98 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 98
(2 boîtes de 49 comprimés pelliculés) - SANS LA BLUE BOX**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren),
5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49x1 comprimé.

Ne peuvent être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/024	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 98 (2 boîtes de 49 comprimés pelliculés) - INCLUANT LA BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren), 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.
Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/024	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculé
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT SIMPLE/ ETUI CARTON POUR
CONDITIONNEMENT UNITAIRE (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à
l'unité)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren),
5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/025	14 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/033	14 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/026	28 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/034	28 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/027	30 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/028	56 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/035	56 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/031	56 comprimés (plaquettes thermorformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/029	90 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/030	98 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 98
(2 boîtes de 49 comprimés pelliculés) - SANS LA BLUE BOX**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren),
5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49x1 comprimé.

Ne peuvent être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/036	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 98 (2 boîtes de 49 comprimés pelliculés) - INCLUANT LA BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren), 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.
Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/036	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT SIMPLE/ ETUI CARTON POUR
CONDITIONNEMENT UNITAIRE (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à
l'unité)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren),
10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/037	14 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/045	14 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/038	28 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/046	28 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/039	30 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/040	56 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/047	56 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/043	56 comprimés (plaquettes thermorformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/041	90 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/042	98 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 98
(2 boîtes de 49 comprimés pelliculés) - SANS LA BLUE BOX**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren),
10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49x1 comprimé.

Ne peuvent être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/048	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 98 (2 boîtes de 49 comprimés pelliculés) - INCLUANT LA BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren), 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.
Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/048	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT SIMPLE/ ETUI CARTON POUR
CONDITIONNEMENT UNITAIRE (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à
l'unité)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren),
10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/049	14 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/057	14 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/050	28 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/058	28 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/051	30 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/052	56 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/059	56 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/055	56 comprimés (plaquettes thermorformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/053	90 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/054	98 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

**ETUI CARTON INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 98
(2 boîtes de 49 comprimés pelliculés) - SANS LA BLUE BOX**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren),
10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49x1 comprimé.

Ne peuvent être vendus séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/060	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI CARTON EXTERIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 98 (2 boîtes de 49 comprimés pelliculés) - INCLUANT LA BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren), 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.
Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/11/730/060	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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.

Que contient cette notice ?

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

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

Qu'est-ce que Rasitrio

Rasitrio contient trois substances actives, appelées aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances aident à contrôler la pression artérielle élevée (hypertension artérielle).

- L'aliskiren est une substance qui appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Ces médicaments diminuent la quantité d'angiotensine II que le corps peut produire. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La diminution de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.
- L'amlodipine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs calciques, qui aident à contrôler la pression artérielle élevée. L'amlodipine provoque une dilatation et un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui abaisse la pression artérielle.
- L'hydrochlorothiazide appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

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.

Dans quel cas Rasitrio est-il utilisé

Rasitrio est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes qui ont une pression artérielle déjà contrôlée par l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide pris sous forme de médicaments séparés administrés à la même heure. Ces patients peuvent ainsi bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

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

Ne prenez jamais Rasitrio

- si vous êtes allergique à l'aliskiren, à l'amlodipine, à d'autres médicaments dérivés de la dihydropyridine (appelés inhibiteurs calciques), à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Rasitrio et demandez conseil à votre médecin.
- si vous avez été sujet aux formes suivantes d'angioédèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) :
 - angioédèmes en prenant de l'aliskiren,
 - angioédèmes héréditaires,
 - angioédèmes sans cause connue.
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Rasitrio en début de grossesse – voir rubrique Grossesse.)
- si vous avez une maladie grave du foie.
- si vous avez une maladie grave des reins.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de sodium est trop bas.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).
- si vous prenez l'un des médicaments ci-après :
 - 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),
 - itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons),
 - quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale et que vous êtes traité 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 etc.ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous avez une pression artérielle très basse.
- si vous présentez un choc, y compris un choc cardiogénique.
- si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique cardiaque (sténose aortique).
- si vous présentez une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque aiguë.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Rasitrio et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rasitrio :

- si vous souffrez de vomissements ou de diarrhée ou si vous prenez un diurétique (un médicament destiné à augmenter la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous avez déjà présenté des angioédèmes (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 Rasitrio et contactez votre médecin.
- si vous avez une maladie du cœur.
- si vous suivez un régime pauvre en sel.
- si votre débit urinaire a nettement diminué depuis 24 heures ou plus et/ou si vous avez des problèmes de reins graves (ex. nécessitant des dialyses), y compris si vous avez reçu une

- transplantation rénale ou si vous présentez un rétrécissement ou une obstruction des artères qui apportent le sang aux reins.
- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si Rasisrio peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.
 - si vous avez une maladie du foie (insuffisance hépatique).
 - si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
 - si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
 - si vous avez une maladie appelée lupus érythémateux (appelée également « lupus » ou « LED »).
 - si vous êtes allergique ou asthmatique.
 - si vous êtes traité 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 etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous êtes âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique Patients âgés (âgés de 65 ans ou plus) ci-dessous).
 - si vous présentez des signes et symptômes tels que soif anormale, bouche sèche, faiblesse généralisée, somnolence, nervosité, douleurs ou crampes musculaires, faiblesse, hypotension, diminution du débit urinaire, nausées, vomissements, ou battements de cœur anormalement rapides qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Rasisrio).
 - si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
 - si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures ou les semaines qui suivent la prise de Rasisrio. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.
 - 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).

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Rasisrio est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

Enfants et adolescents

L'utilisation de Rasisrio n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Patients âgés

Vous devez informer votre médecin si vous avez 65 ans ou plus car vous pouvez être plus susceptible de présenter des effets indésirables liés à la diminution de la pression artérielle (voir rubrique 4 sur les effets indésirables éventuels). Votre médecin évaluera attentivement si Rasisrio est adapté pour vous. Si vous avez 75 ans ou plus, votre médecin pourra souhaiter surveiller votre pression artérielle plus fréquemment.

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

Autres médicaments et Rasitrio

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

Ne prenez pas Rasitrio et consultez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- 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).
- itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons).
- quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.

Prévenez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, la carbénoxolone, l'amphotéricine ou la pénicilline G.
- les médicaments utilisés pour baisser la tension artérielle, dont la méthildopa.
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que la noradrénaline ou l'adrénaline.
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques.
- 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.
- clarithromycine, télithromycine, érythromycine, qui sont des antibiotiques utilisés pour traiter les infections.
- amiodarone, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque.
- atorvastatine, un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol.
- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques (carbamazépine).
- rifampicine, un médicament utilisé pour prévenir ou traiter les infections.
- millepertuis (*hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression.
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) (utilisés particulièrement chez les patients de plus de 65 ans).
- diltiazem, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.
- ritonavir, un médicament utilisé pour traiter les infections virales.
- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression).
- certains laxatifs.
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol.

- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques).
- la vitamine D et les sels de calcium.
- 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 etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- des médicaments utilisés pour réguler le rythme cardiaque.
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines).
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang, tels que les bêta-bloquants et le diazoxide.
- des stéroïdes.
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide.
- des médicaments utilisés pour l'arthrite.
- des médicaments utilisés pour traiter les ulcérations et l'inflammation de l'œsophage (ex. carbénoxolone).
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations).
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus).
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie).
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang).
- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures).
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie).

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

- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que le kétoconazole, l'amphotéricine ou la pénicilline G.

Rasitrio avec des aliments et boissons

Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

En raison de la présence de l'hydrochlorothiazide contenu dans Rasitrio, si vous consommez de l'alcool pendant le traitement par ce médicament, vous pouvez avoir une sensation accrue de vertige lorsque vous êtes debout, en particulier en passant de la position assise à la position debout.

Grossesse

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte (voir rubrique Ne prenez jamais Rasitrio). 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 de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Rasitrio avant d'être enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Rasitrio. Rasitrio 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. Rasitrio 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 sensations vertigineuses et une somnolence. Si vous ressentez ce symptôme, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. Comment prendre Rasitrio

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin et ne dépassez pas la dose recommandée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie habituelle de Rasitrio est d'un comprimé par jour.

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

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

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de Rasitrio, parlez-en immédiatement à un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Rasitrio

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. 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 (deux comprimés à la fois) pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, même si vous vous sentez bien (sauf si votre médecin vous le demande).

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.

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

4. Effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables rapportés pour Rasitrio sont :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse
- gonflement des mains, des chevilles et des pieds (œdèmes périphériques).

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants en début de traitement :

Des évanouissements et/ou des étourdissements liés à une pression artérielle basse peuvent survenir au début du traitement par Rasitrio. Les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à la diminution de la pression artérielle. Dans les études cliniques, une pression artérielle basse est apparue plus fréquemment chez les patients prenant Rasitrio que chez ceux prenant seulement une bithérapie avec de l'aliskiren/amlodipine, de l'aliskiren/hydrochlorothiazide ou de l'amlodipine/hydrochlorothiazide (voir rubrique 2).

Les effets indésirables suivants, qui peuvent être graves, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'aliskiren, de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide seuls.

Aliskiren

Certains effets indésirables peuvent être graves (fréquence indéterminée) :

Quelques patients ont présenté ces effets indésirables graves (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000). **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.
- Nausée, perte d'appétit, urine foncée ou jaunissement de la peau ou des yeux (signes d'une atteinte hépatique).

Effets indésirables éventuels

Chez les patients prenant de l'aliskiren seul, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- diarrhée
- douleurs articulaires (arthralgie)
- taux élevé de potassium dans le sang
- sensations vertigineuses.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- éruption 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
- démangeaison, éruption cutanée avec des démangeaisons (urticaire)
- élévation des enzymes hépatiques.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- réaction allergique sévère (réaction anaphylactique)
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- angioœdèmes (dont les symptômes peuvent comprendre des difficultés pour respirer ou pour avaler, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une urticaire ou un gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, des sensations vertigineuses)
- augmentation du niveau de créatinine dans le sang
- rougeur cutanée (érythème).

Amlodipine

Chez les patients prenant de l'amlodipine seule, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- somnolence
- sensations vertigineuses
- maux de tête (notamment au début du traitement)
- bouffées de chaleur
- douleur abdominale
- nausées
- gonflement des chevilles
- gonflement
- fatigue
- palpitations (conscience de vos battements cardiaques).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- insomnie
- changements d'humeur (y compris anxiété)
- dépression
- tremblements
- perturbations du goût
- perte de conscience temporaire soudaine
- diminution de la sensibilité de la peau
- fourmillements ou engourdissement
- troubles de la vision (y compris vision double)
- bourdonnements dans les oreilles
- pression artérielle basse
- essoufflement
- nez qui coule
- vomissements
- gêne gastrique après les repas
- modifications du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)
- bouche sèche
- chute des cheveux
- plaques violettes sur la peau
- coloration anormale de la peau
- transpiration excessive
- démangeaisons, éruption cutanée
- éruption cutanée généralisée
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires
- crampes musculaires
- douleurs dans le dos
- difficultés pour uriner
- besoin d'uriner pendant la nuit
- besoin fréquent d'uriner
- impuissance
- augmentation du volume des seins chez les hommes

- douleurs dans la poitrine
- faiblesse
- douleurs
- sensation de malaise
- prise de poids
- perte de poids.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- confusion.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- taux faible de globules blancs et de plaquettes sanguines
- réaction allergique accompagnée de symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés pour respirer ou avaler, sensations vertigineuses
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire et impossibilité d'étendre les muscles
- sensations d'engourdissement ou de fourmillements avec sensation de brûlure dans les doigts et les orteils
- crise cardiaque
- battements de cœur irréguliers
- inflammation des vaisseaux sanguins
- toux
- douleur intense dans le haut de l'estomac
- inflammation de la muqueuse gastrique
- saignement, sensibilité ou gonflement des gencives
- inflammation du foie
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux ou d'urines foncées
- anomalies des tests hépatiques
- angioedème (difficultés pour respirer, ou avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue)
- réaction cutanée avec peau rouge et qui pèle, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche ; peau sèche, éruption cutanée, éruption avec démangeaisons
- éruption cutanée avec desquamation ou peau qui pèle; éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, peau qui pèle, fièvre
- gonflement, principalement du visage et de la gorge
- sensibilité accrue de la peau au soleil.

Hydrochlorothiazide

Chez les patients prenant de l'hydrochlorothiazide seul, les effets indésirables suivants ont été rapportés, toutefois la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- taux élevé de calcium dans le sang
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- humeur triste (dépression)
- troubles du sommeil
- sensations vertigineuses
- maux de tête
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- troubles de la vision
- rythme cardiaque irrégulier
- gêne abdominale
- constipation
- diarrhées
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- sucre dans les urines.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (pancréatite)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

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

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.

5. Comment conserver Rasitrio

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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 Rasitrio

- Chaque comprimé pelliculé de Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate), 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

Qu'est-ce que Rasitrio et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg sont ovales, de couleur blanc violet et portent l'inscription « YIY » sur une face et « 150/5/12,5 » sur l'autre face.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 14, 28, 56, 98 comprimés en plaquettes thermoformées calendrier.

Il est également disponible en conditionnements multiples de 98 comprimés (2 boîtes de 49) en plaquettes thermoformées calendrier.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 30 ou 90 comprimés en plaquettes thermoformées.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 56 x 1 comprimé en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité.

Il est également disponible en conditionnements multiples de 98 x 1 comprimé (2 boîtes de 49) en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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>

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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.

Que contient cette notice ?

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

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

Qu'est-ce que Rasitrio

Rasitrio contient trois substances actives, appelées aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances aident à contrôler la pression artérielle élevée (hypertension artérielle).

- L'aliskiren est une substance qui appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Ces médicaments diminuent la quantité d'angiotensine II que le corps peut produire. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La diminution de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.
- L'amlodipine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs calciques, qui aident à contrôler la pression artérielle élevée. L'amlodipine provoque une dilatation et un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui abaisse la pression artérielle.
- L'hydrochlorothiazide appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

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.

Dans quel cas Rasitrio est-il utilisé

Rasitrio est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes qui ont une pression artérielle déjà contrôlée par l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide pris sous forme de médicaments séparés administrés à la même heure. Ces patients peuvent ainsi bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

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

Ne prenez jamais Rasitrio

- si vous êtes allergique à l'aliskiren, à l'amlodipine, à d'autres médicaments dérivés de la dihydropyridine (appelés inhibiteurs calciques), à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Rasitrio et demandez conseil à votre médecin.
- si vous avez été sujet aux formes suivantes d'angioédèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) :
 - angioédèmes en prenant de l'aliskiren,
 - angioédèmes héréditaires,
 - angioédèmes sans cause connue.
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Rasitrio en début de grossesse – voir rubrique Grossesse.)
- si vous avez une maladie grave du foie.
- si vous avez une maladie grave des reins.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de sodium est trop bas.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).
- si vous prenez l'un des médicaments ci-après :
 - 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),
 - itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons),
 - quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale et que vous êtes traité 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 etc.ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous avez une pression artérielle très basse.
- si vous présentez un choc, y compris un choc cardiogénique.
- si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique cardiaque (sténose aortique).
- si vous présentez une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque aiguë.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Rasitrio et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rasitrio :

- si vous souffrez de vomissements ou de diarrhée ou si vous prenez un diurétique (un médicament destiné à augmenter la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous avez déjà présenté des angioédèmes (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 Rasitrio et contactez votre médecin.
- si vous avez une maladie du cœur.
- si vous suivez un régime pauvre en sel.
- si votre débit urinaire a nettement diminué depuis 24 heures ou plus et/ou si vous avez des problèmes de reins graves (ex. nécessitant des dialyses), y compris si vous avez reçu une

- transplantation rénale ou si vous présentez un rétrécissement ou une obstruction des artères qui apportent le sang aux reins.
- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si Rasisrio peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.
 - si vous avez une maladie du foie (insuffisance hépatique).
 - si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
 - si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
 - si vous avez une maladie appelée lupus érythémateux (appelée également « lupus » ou « LED »).
 - si vous êtes allergique ou asthmatique.
 - si vous êtes traité 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 etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous êtes âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique Patients âgés (âgés de 65 ans ou plus) ci-dessous).
 - si vous présentez des signes et symptômes tels que soif anormale, bouche sèche, faiblesse généralisée, somnolence, nervosité, douleurs ou crampes musculaires, faiblesse, hypotension, diminution du débit urinaire, nausées, vomissements, ou battements de cœur anormalement rapides qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Rasisrio).
 - si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
 - si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures ou les semaines qui suivent la prise de Rasisrio. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.
 - 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).

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Rasisrio est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

Enfants et adolescents

L'utilisation de Rasisrio n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Patients âgés

Vous devez informer votre médecin si vous avez 65 ans ou plus car vous pouvez être plus susceptible de présenter des effets indésirables liés à la diminution de la pression artérielle (voir rubrique 4 sur les effets indésirables éventuels). Votre médecin évaluera attentivement si Rasisrio est adapté pour vous. Si vous avez 75 ans ou plus, votre médecin pourra souhaiter surveiller votre pression artérielle plus fréquemment.

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

Autres médicaments et Rasitrio

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

Ne prenez pas Rasitrio et consultez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- 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).
- itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons).
- quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.

Prévenez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, la carbénoxolone, l'amphotéricine ou la pénicilline G.
- les médicaments utilisés pour baisser la tension artérielle, dont la méthyldopa.
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que la noradrénaline ou l'adrénaline.
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques.
- 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.
- clarithromycine, télithromycine, érythromycine, qui sont des antibiotiques utilisés pour traiter les infections.
- amiodarone, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque.
- atorvastatine, un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol.
- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques (carbamazépine).
- rifampicine, un médicament utilisé pour prévenir ou traiter les infections.
- millepertuis (*hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression.
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) (utilisés particulièrement chez les patients de plus de 65 ans).
- diltiazem, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.
- ritonavir, un médicament utilisé pour traiter les infections virales.
- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression).
- certains laxatifs.
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol.

- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques).
- la vitamine D et les sels de calcium.
- 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 etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- des médicaments utilisés pour réguler le rythme cardiaque.
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines).
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang, tels que les bêta-bloquants et le diazoxide.
- des stéroïdes.
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide.
- des médicaments utilisés pour l'arthrite.
- des médicaments utilisés pour traiter les ulcérations et l'inflammation de l'œsophage (ex. carbénoxolone).
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations).
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus).
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie).
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang).
- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures).
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie).

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

- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que le kétoconazole, l'amphotéricine ou la pénicilline G.

Rasitrio avec des aliments et boissons

Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

En raison de la présence de l'hydrochlorothiazide contenu dans Rasitrio, si vous consommez de l'alcool pendant le traitement par ce médicament, vous pouvez avoir une sensation accrue de vertige lorsque vous êtes debout, en particulier en passant de la position assise à la position debout.

Grossesse

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte (voir rubrique Ne prenez jamais Rasitrio). 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 de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Rasitrio avant d'être enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Rasitrio. Rasitrio 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. Rasitrio 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 sensations vertigineuses et une somnolence. Si vous ressentez ce symptôme, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. Comment prendre Rasitrio

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin et ne dépassez pas la dose recommandée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie habituelle de Rasitrio est d'un comprimé par jour.

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

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

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de Rasitrio, parlez-en immédiatement à un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Rasitrio

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. 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 (deux comprimés à la fois) pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, même si vous vous sentez bien (sauf si votre médecin vous le demande).

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.

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

4. Effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables rapportés pour Rasitrio sont :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse
- gonflement des mains, des chevilles et des pieds (œdèmes périphériques).

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants en début de traitement :

Des évanouissements et/ou des étourdissements liés à une pression artérielle basse peuvent survenir au début du traitement par Rasitrio. Les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à la diminution de la pression artérielle. Dans les études cliniques, une pression artérielle basse est apparue plus fréquemment chez les patients prenant Rasitrio que chez ceux prenant seulement une bithérapie avec de l'aliskiren/amlodipine, de l'aliskiren/hydrochlorothiazide ou de l'amlodipine/hydrochlorothiazide (voir rubrique 2).

Les effets indésirables suivants, qui peuvent être graves, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'aliskiren, de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide seuls.

Aliskiren

Certains effets indésirables peuvent être graves (fréquence indéterminée) :

Quelques patients ont présenté ces effets indésirables graves (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000). **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.
- Nausée, perte d'appétit, urine foncée ou jaunissement de la peau ou des yeux (signes d'une atteinte hépatique).

Effets indésirables éventuels

Chez les patients prenant de l'aliskiren seul, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- diarrhée
- douleurs articulaires (arthralgie)
- taux élevé de potassium dans le sang
- sensations vertigineuses.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- éruption 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
- démangeaison, éruption cutanée avec des démangeaisons (urticaire)
- élévation des enzymes hépatiques.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- réaction allergique sévère (réaction anaphylactique)
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- angioœdèmes (dont les symptômes peuvent comprendre des difficultés pour respirer ou pour avaler, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une urticaire ou un gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, des sensations vertigineuses)
- augmentation du niveau de créatinine dans le sang
- rougeur cutanée (érythème).

Amlodipine

Chez les patients prenant de l'amlodipine seule, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- somnolence
- sensations vertigineuses
- maux de tête (notamment au début du traitement)
- bouffées de chaleur
- douleur abdominale
- nausées
- gonflement des chevilles
- gonflement
- fatigue
- palpitations (conscience de vos battements cardiaques).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- insomnie
- changements d'humeur (y compris anxiété)
- dépression
- tremblements
- perturbations du goût
- perte de conscience temporaire soudaine
- diminution de la sensibilité de la peau
- fourmillements ou engourdissement
- troubles de la vision (y compris vision double)
- bourdonnements dans les oreilles
- pression artérielle basse
- essoufflement
- nez qui coule
- vomissements
- gêne gastrique après les repas
- modifications du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)
- bouche sèche
- chute des cheveux
- plaques violettes sur la peau
- coloration anormale de la peau
- transpiration excessive
- démangeaisons, éruption cutanée
- éruption cutanée généralisée
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires
- crampes musculaires
- douleurs dans le dos
- difficultés pour uriner
- besoin d'uriner pendant la nuit
- besoin fréquent d'uriner
- impuissance
- augmentation du volume des seins chez les hommes

- douleurs dans la poitrine
- faiblesse
- douleurs
- sensation de malaise
- prise de poids
- perte de poids.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- confusion.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- taux faible de globules blancs et de plaquettes sanguines
- réaction allergique accompagnée de symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés pour respirer ou avaler, sensations vertigineuses
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire et impossibilité d'étendre les muscles
- sensations d'engourdissement ou de fourmillements avec sensation de brûlure dans les doigts et les orteils
- crise cardiaque
- battements de cœur irréguliers
- inflammation des vaisseaux sanguins
- toux
- douleur intense dans le haut de l'estomac
- inflammation de la muqueuse gastrique
- saignement, sensibilité ou gonflement des gencives
- inflammation du foie
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux ou d'urines foncées
- anomalies des tests hépatiques
- angioedème (difficultés pour respirer, ou avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue)
- réaction cutanée avec peau rouge et qui pèle, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche ; peau sèche, éruption cutanée, éruption avec démangeaisons
- éruption cutanée avec desquamation ou peau qui pèle; éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, peau qui pèle, fièvre
- gonflement, principalement du visage et de la gorge
- sensibilité accrue de la peau au soleil.

Hydrochlorothiazide

Chez les patients prenant de l'hydrochlorothiazide seul, les effets indésirables suivants ont été rapportés, toutefois la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- taux élevé de calcium dans le sang
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- humeur triste (dépression)
- troubles du sommeil
- sensations vertigineuses
- maux de tête
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- troubles de la vision
- rythme cardiaque irrégulier
- gêne abdominale
- constipation
- diarrhées
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- sucre dans les urines.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (pancréatite)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

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

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.

5. Comment conserver Rasitrio

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

A conserver dans l'emballage extérieur 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 Rasitrio

- Chaque comprimé pelliculé de Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate), 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

Qu'est-ce que Rasitrio et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg sont ovales, de couleur rose clair et portent l'inscription « LIL » sur une face et « NV4 » sur l'autre face.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 14, 28, 56, 98 comprimés en plaquettes thermoformées calendrier.

Il est également disponible en conditionnements multiples de 98 comprimés (2 boîtes de 49) en plaquettes thermoformées calendrier.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 30 ou 90 comprimés en plaquettes thermoformées.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 56 x 1 comprimé en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité.

Il est également disponible en conditionnements multiples de 98 x 1 comprimé (2 boîtes de 49) en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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>

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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.

Que contient cette notice ?

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

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

Qu'est-ce que Rasitrio

Rasitrio contient trois substances actives, appelées aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances aident à contrôler la pression artérielle élevée (hypertension artérielle).

- L'aliskiren est une substance qui appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Ces médicaments diminuent la quantité d'angiotensine II que le corps peut produire. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La diminution de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.
- L'amlodipine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs calciques, qui aident à contrôler la pression artérielle élevée. L'amlodipine provoque une dilatation et un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui abaisse la pression artérielle.
- L'hydrochlorothiazide appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

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.

Dans quel cas Rasitrio est-il utilisé

Rasitrio est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes qui ont une pression artérielle déjà contrôlée par l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide pris sous forme de médicaments séparés administrés à la même heure. Ces patients peuvent ainsi bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

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

Ne prenez jamais Rasitrio

- si vous êtes allergique à l'aliskiren, à l'amlodipine, à d'autres médicaments dérivés de la dihydropyridine (appelés inhibiteurs calciques), à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Rasitrio et demandez conseil à votre médecin.
- si vous avez été sujet aux formes suivantes d'angioédèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) :
 - angioédèmes en prenant de l'aliskiren,
 - angioédèmes héréditaires,
 - angioédèmes sans cause connue.
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Rasitrio en début de grossesse – voir rubrique Grossesse.)
- si vous avez une maladie grave du foie.
- si vous avez une maladie grave des reins.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de sodium est trop bas.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).
- si vous prenez l'un des médicaments ci-après :
 - 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),
 - itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons),
 - quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale et que vous êtes traité 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 etc.ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous avez une pression artérielle très basse.
- si vous présentez un choc, y compris un choc cardiogénique.
- si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique cardiaque (sténose aortique).
- si vous présentez une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque aiguë.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Rasitrio et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rasitrio :

- si vous souffrez de vomissements ou de diarrhée ou si vous prenez un diurétique (un médicament destiné à augmenter la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous avez déjà présenté des angioédèmes (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 Rasitrio et contactez votre médecin.
- si vous avez une maladie du cœur.
- si vous suivez un régime pauvre en sel.
- si votre débit urinaire a nettement diminué depuis 24 heures ou plus et/ou si vous avez des problèmes de reins graves (ex. nécessitant des dialyses), y compris si vous avez reçu une

- transplantation rénale ou si vous présentez un rétrécissement ou une obstruction des artères qui apportent le sang aux reins.
- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si Rasitrio peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.
 - si vous avez une maladie du foie (insuffisance hépatique).
 - si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
 - si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
 - si vous avez une maladie appelée lupus érythémateux (appelée également « lupus » ou « LED »).
 - si vous êtes allergique ou asthmatique.
 - si vous êtes traité 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 etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous êtes âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique Patients âgés (âgés de 65 ans ou plus) ci-dessous).
 - si vous présentez des signes et symptômes tels que soif anormale, bouche sèche, faiblesse généralisée, somnolence, nervosité, douleurs ou crampes musculaires, faiblesse, hypotension, diminution du débit urinaire, nausées, vomissements, ou battements de cœur anormalement rapides qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Rasitrio).
 - si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
 - si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures ou les semaines qui suivent la prise de Rasitrio. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.
 - 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).

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Rasitrio est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

Enfants et adolescents

L'utilisation de Rasitrio n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Patients âgés

Vous devez informer votre médecin si vous avez 65 ans ou plus car vous pouvez être plus susceptible de présenter des effets indésirables liés à la diminution de la pression artérielle (voir rubrique 4 sur les effets indésirables éventuels). Votre médecin évaluera attentivement si Rasitrio est adapté pour vous. Si vous avez 75 ans ou plus, votre médecin pourra souhaiter surveiller votre pression artérielle plus fréquemment.

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

Autres médicaments et Rasitrio

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

Ne prenez pas Rasitrio et consultez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- 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).
- itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons).
- quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.

Prévenez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, la carbénoxolone, l'amphotéricine ou la pénicilline G.
- les médicaments utilisés pour baisser la tension artérielle, dont la méthyldopa.
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que la noradrénaline ou l'adrénaline.
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques.
- 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.
- clarithromycine, télithromycine, érythromycine, qui sont des antibiotiques utilisés pour traiter les infections.
- amiodarone, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque.
- atorvastatine, un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol.
- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques (carbamazépine).
- rifampicine, un médicament utilisé pour prévenir ou traiter les infections.
- millepertuis (*hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression.
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) (utilisés particulièrement chez les patients de plus de 65 ans).
- diltiazem, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.
- ritonavir, un médicament utilisé pour traiter les infections virales.
- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression).
- certains laxatifs.
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol.

- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques).
- la vitamine D et les sels de calcium.
- 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 etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- des médicaments utilisés pour réguler le rythme cardiaque.
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines).
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang, tels que les bêta-bloquants et le diazoxide.
- des stéroïdes.
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide.
- des médicaments utilisés pour l'arthrite.
- des médicaments utilisés pour traiter les ulcérations et l'inflammation de l'œsophage (ex. carbénoxolone).
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations).
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus).
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie).
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang).
- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures).
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie).

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

- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que le kétoconazole, l'amphotéricine ou la pénicilline G.

Rasitrio avec des aliments et boissons

Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

En raison de la présence de l'hydrochlorothiazide contenu dans Rasitrio, si vous consommez de l'alcool pendant le traitement par ce médicament, vous pouvez avoir une sensation accrue de vertige lorsque vous êtes debout, en particulier en passant de la position assise à la position debout.

Grossesse

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte (voir rubrique Ne prenez jamais Rasitrio). 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 de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Rasitrio avant d'être enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Rasitrio. Rasitrio 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. Rasitrio 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 sensations vertigineuses et une somnolence. Si vous ressentez ce symptôme, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. Comment prendre Rasitrio

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin et ne dépassez pas la dose recommandée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie habituelle de Rasitrio est d'un comprimé par jour.

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

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

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de Rasitrio, parlez-en immédiatement à un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Rasitrio

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. 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 (deux comprimés à la fois) pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, même si vous vous sentez bien (sauf si votre médecin vous le demande).

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.

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

4. Effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables rapportés pour Rasitrio sont :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse
- gonflement des mains, des chevilles et des pieds (œdèmes périphériques).

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants en début de traitement :

Des évanouissements et/ou des étourdissements liés à une pression artérielle basse peuvent survenir au début du traitement par Rasitrio. Les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à la diminution de la pression artérielle. Dans les études cliniques, une pression artérielle basse est apparue plus fréquemment chez les patients prenant Rasitrio que chez ceux prenant seulement une bithérapie avec de l'aliskiren/amlodipine, de l'aliskiren/hydrochlorothiazide ou de l'amlodipine/hydrochlorothiazide (voir rubrique 2).

Les effets indésirables suivants, qui peuvent être graves, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'aliskiren, de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide seuls.

Aliskiren

Certains effets indésirables peuvent être graves (fréquence indéterminée) :

Quelques patients ont présenté ces effets indésirables graves (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000). **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.
- Nausée, perte d'appétit, urine foncée ou jaunissement de la peau ou des yeux (signes d'une atteinte hépatique).

Effets indésirables éventuels

Chez les patients prenant de l'aliskiren seul, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- diarrhée
- douleurs articulaires (arthralgie)
- taux élevé de potassium dans le sang
- sensations vertigineuses.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- éruption 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
- démangeaison, éruption cutanée avec des démangeaisons (urticaire)
- élévation des enzymes hépatiques.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- réaction allergique sévère (réaction anaphylactique)
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- angioœdèmes (dont les symptômes peuvent comprendre des difficultés pour respirer ou pour avaler, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une urticaire ou un gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, des sensations vertigineuses)
- augmentation du niveau de créatinine dans le sang
- rougeur cutanée (érythème).

Amlodipine

Chez les patients prenant de l'amlodipine seule, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- somnolence
- sensations vertigineuses
- maux de tête (notamment au début du traitement)
- bouffées de chaleur
- douleur abdominale
- nausées
- gonflement des chevilles
- gonflement
- fatigue
- palpitations (conscience de vos battements cardiaques).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- insomnie
- changements d'humeur (y compris anxiété)
- dépression
- tremblements
- perturbations du goût
- perte de conscience temporaire soudaine
- diminution de la sensibilité de la peau
- fourmillements ou engourdissement
- troubles de la vision (y compris vision double)
- bourdonnements dans les oreilles
- pression artérielle basse
- essoufflement
- nez qui coule
- vomissements
- gêne gastrique après les repas
- modifications du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)
- bouche sèche
- chute des cheveux
- plaques violettes sur la peau
- coloration anormale de la peau
- transpiration excessive
- démangeaisons, éruption cutanée
- éruption cutanée généralisée
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires
- crampes musculaires
- douleurs dans le dos
- difficultés pour uriner
- besoin d'uriner pendant la nuit
- besoin fréquent d'uriner
- impuissance
- augmentation du volume des seins chez les hommes

- douleurs dans la poitrine
- faiblesse
- douleurs
- sensation de malaise
- prise de poids
- perte de poids.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- confusion.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- taux faible de globules blancs et de plaquettes sanguines
- réaction allergique accompagnée de symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés pour respirer ou avaler, sensations vertigineuses
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire et impossibilité d'étendre les muscles
- sensations d'engourdissement ou de fourmillements avec sensation de brûlure dans les doigts et les orteils
- crise cardiaque
- battements de cœur irréguliers
- inflammation des vaisseaux sanguins
- toux
- douleur intense dans le haut de l'estomac
- inflammation de la muqueuse gastrique
- saignement, sensibilité ou gonflement des gencives
- inflammation du foie
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux ou d'urines foncées
- anomalies des tests hépatiques
- angioedème (difficultés pour respirer, ou avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue)
- réaction cutanée avec peau rouge et qui pèle, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche ; peau sèche, éruption cutanée, éruption avec démangeaisons
- éruption cutanée avec desquamation ou peau qui pèle; éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, peau qui pèle, fièvre
- gonflement, principalement du visage et de la gorge
- sensibilité accrue de la peau au soleil.

Hydrochlorothiazide

Chez les patients prenant de l'hydrochlorothiazide seul, les effets indésirables suivants ont été rapportés, toutefois la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- taux élevé de calcium dans le sang
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- humeur triste (dépression)
- troubles du sommeil
- sensations vertigineuses
- maux de tête
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- troubles de la vision
- rythme cardiaque irrégulier
- gêne abdominale
- constipation
- diarrhées
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- sucre dans les urines.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (pancréatite)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

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

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.

5. Comment conserver Rasitrio

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

A conserver dans l'emballage extérieur 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 Rasitrio

- Chaque comprimé pelliculé de Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate), 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Rasitrio et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg sont ovales, de couleur orange-brun pâle et portent l'inscription « OIO » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 14, 28, 56, 98 comprimés en plaquettes thermoformées calendrier.

Il est également disponible en conditionnements multiples de 98 comprimés (2 boîtes de 49) en plaquettes thermoformées calendrier.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 30 ou 90 comprimés en plaquettes thermoformées.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 56 x 1 comprimé en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité.

Il est également disponible en conditionnements multiples de 98 x 1 comprimé (2 boîtes de 49) en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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>

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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.

Que contient cette notice ?

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

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

Qu'est-ce que Rasitrio

Rasitrio contient trois substances actives, appelées aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances aident à contrôler la pression artérielle élevée (hypertension artérielle).

- L'aliskiren est une substance qui appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Ces médicaments diminuent la quantité d'angiotensine II que le corps peut produire. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La diminution de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.
- L'amlodipine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs calciques, qui aident à contrôler la pression artérielle élevée. L'amlodipine provoque une dilatation et un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui abaisse la pression artérielle.
- L'hydrochlorothiazide appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

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.

Dans quel cas Rasitrio est-il utilisé

Rasitrio est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes qui ont une pression artérielle déjà contrôlée par l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide pris sous forme de médicaments séparés administrés à la même heure. Ces patients peuvent ainsi bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

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

Ne prenez jamais Rasitrio

- si vous êtes allergique à l'aliskiren, à l'amlodipine, à d'autres médicaments dérivés de la dihydropyridine (appelés inhibiteurs calciques), à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Rasitrio et demandez conseil à votre médecin.
- si vous avez été sujet aux formes suivantes d'angioédèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) :
 - angioédèmes en prenant de l'aliskiren,
 - angioédèmes héréditaires,
 - angioédèmes sans cause connue.
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Rasitrio en début de grossesse – voir rubrique Grossesse.)
- si vous avez une maladie grave du foie.
- si vous avez une maladie grave des reins.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de sodium est trop bas.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).
- si vous prenez l'un des médicaments ci-après :
 - 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),
 - itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons),
 - quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale et que vous êtes traité 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 etc.ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous avez une pression artérielle très basse.
- si vous présentez un choc, y compris un choc cardiogénique.
- si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique cardiaque (sténose aortique).
- si vous présentez une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque aiguë.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Rasitrio et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rasitrio :

- si vous souffrez de vomissements ou de diarrhée ou si vous prenez un diurétique (un médicament destiné à augmenter la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous avez déjà présenté des angioédèmes (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 Rasitrio et contactez votre médecin.
- si vous avez une maladie du cœur.
- si vous suivez un régime pauvre en sel.
- si votre débit urinaire a nettement diminué depuis 24 heures ou plus et/ou si vous avez des problèmes de reins graves (ex. nécessitant des dialyses), y compris si vous avez reçu une

- transplantation rénale ou si vous présentez un rétrécissement ou une obstruction des artères qui apportent le sang aux reins.
- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si Rasisrio peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.
 - si vous avez une maladie du foie (insuffisance hépatique).
 - si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
 - si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
 - si vous avez une maladie appelée lupus érythémateux (appelée également « lupus » ou « LED »).
 - si vous êtes allergique ou asthmatique.
 - si vous êtes traité 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 etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous êtes âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique Patients âgés (âgés de 65 ans ou plus) ci-dessous).
 - si vous présentez des signes et symptômes tels que soif anormale, bouche sèche, faiblesse généralisée, somnolence, nervosité, douleurs ou crampes musculaires, faiblesse, hypotension, diminution du débit urinaire, nausées, vomissements, ou battements de cœur anormalement rapides qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Rasisrio).
 - si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
 - si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures ou les semaines qui suivent la prise de Rasisrio. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.
 - 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).

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Rasisrio est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

Enfants et adolescents

L'utilisation de Rasisrio n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Patients âgés

Vous devez informer votre médecin si vous avez 65 ans ou plus car vous pouvez être plus susceptible de présenter des effets indésirables liés à la diminution de la pression artérielle (voir rubrique 4 sur les effets indésirables éventuels). Votre médecin évaluera attentivement si Rasisrio est adapté pour vous. Si vous avez 75 ans ou plus, votre médecin pourra souhaiter surveiller votre pression artérielle plus fréquemment.

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

Autres médicaments et Rasitrio

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

Ne prenez pas Rasitrio et consultez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- 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).
- itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons).
- quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.

Prévenez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, la carbénoxolone, l'amphotéricine ou la pénicilline G.
- les médicaments utilisés pour baisser la tension artérielle, dont la méthyldopa.
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que la noradrénaline ou l'adrénaline.
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques.
- 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.
- clarithromycine, télithromycine, érythromycine, qui sont des antibiotiques utilisés pour traiter les infections.
- amiodarone, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque.
- atorvastatine, un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol.
- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques (carbamazépine).
- rifampicine, un médicament utilisé pour prévenir ou traiter les infections.
- millepertuis (*hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression.
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) (utilisés particulièrement chez les patients de plus de 65 ans).
- diltiazem, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.
- ritonavir, un médicament utilisé pour traiter les infections virales.
- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression).
- certains laxatifs.
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol.

- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques).
- la vitamine D et les sels de calcium.
- 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 etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- des médicaments utilisés pour réguler le rythme cardiaque.
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines).
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang, tels que les bêta-bloquants et le diazoxide.
- des stéroïdes.
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide.
- des médicaments utilisés pour l'arthrite.
- des médicaments utilisés pour traiter les ulcérations et l'inflammation de l'œsophage (ex. carbénoxolone).
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations).
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus).
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie).
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang).
- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures).
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie).

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

- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que le kétoconazole, l'amphotéricine ou la pénicilline G.

Rasitrio avec des aliments et boissons

Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

En raison de la présence de l'hydrochlorothiazide contenu dans Rasitrio, si vous consommez de l'alcool pendant le traitement par ce médicament, vous pouvez avoir une sensation accrue de vertige lorsque vous êtes debout, en particulier en passant de la position assise à la position debout.

Grossesse

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte (voir rubrique Ne prenez jamais Rasitrio). 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 de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Rasitrio avant d'être enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Rasitrio. Rasitrio 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. Rasitrio 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 sensations vertigineuses et une somnolence. Si vous ressentez ce symptôme, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. Comment prendre Rasitrio

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin et ne dépassez pas la dose recommandée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie habituelle de Rasitrio est d'un comprimé par jour.

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

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

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de Rasitrio, parlez-en immédiatement à un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Rasitrio

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. 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 (deux comprimés à la fois) pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, même si vous vous sentez bien (sauf si votre médecin vous le demande).

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.

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

4. Effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables rapportés pour Rasitrio sont :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse
- gonflement des mains, des chevilles et des pieds (œdèmes périphériques).

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants en début de traitement :

Des évanouissements et/ou des étourdissements liés à une pression artérielle basse peuvent survenir au début du traitement par Rasitrio. Les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à la diminution de la pression artérielle. Dans les études cliniques, une pression artérielle basse est apparue plus fréquemment chez les patients prenant Rasitrio que chez ceux prenant seulement une bithérapie avec de l'aliskiren/amlodipine, de l'aliskiren/hydrochlorothiazide ou de l'amlodipine/hydrochlorothiazide (voir rubrique 2).

Les effets indésirables suivants, qui peuvent être graves, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'aliskiren, de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide seuls.

Aliskiren

Certains effets indésirables peuvent être graves (fréquence indéterminée) :

Quelques patients ont présenté ces effets indésirables graves (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000). **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.
- Nausée, perte d'appétit, urine foncée ou jaunissement de la peau ou des yeux (signes d'une atteinte hépatique).

Effets indésirables éventuels

Chez les patients prenant de l'aliskiren seul, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- diarrhée
- douleurs articulaires (arthralgie)
- taux élevé de potassium dans le sang
- sensations vertigineuses.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- éruption 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
- démangeaison, éruption cutanée avec des démangeaisons (urticaire)
- élévation des enzymes hépatiques.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- réaction allergique sévère (réaction anaphylactique)
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- angioœdèmes (dont les symptômes peuvent comprendre des difficultés pour respirer ou pour avaler, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une urticaire ou un gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, des sensations vertigineuses)
- augmentation du niveau de créatinine dans le sang
- rougeur cutanée (érythème).

Amlodipine

Chez les patients prenant de l'amlodipine seule, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- somnolence
- sensations vertigineuses
- maux de tête (notamment au début du traitement)
- bouffées de chaleur
- douleur abdominale
- nausées
- gonflement des chevilles
- gonflement
- fatigue
- palpitations (conscience de vos battements cardiaques).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- insomnie
- changements d'humeur (y compris anxiété)
- dépression
- tremblements
- perturbations du goût
- perte de conscience temporaire soudaine
- diminution de la sensibilité de la peau
- fourmillements ou engourdissement
- troubles de la vision (y compris vision double)
- bourdonnements dans les oreilles
- pression artérielle basse
- essoufflement
- nez qui coule
- vomissements
- gêne gastrique après les repas
- modifications du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)
- bouche sèche
- chute des cheveux
- plaques violettes sur la peau
- coloration anormale de la peau
- transpiration excessive
- démangeaisons, éruption cutanée
- éruption cutanée généralisée
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires
- crampes musculaires
- douleurs dans le dos
- difficultés pour uriner
- besoin d'uriner pendant la nuit
- besoin fréquent d'uriner
- impuissance
- augmentation du volume des seins chez les hommes

- douleurs dans la poitrine
- faiblesse
- douleurs
- sensation de malaise
- prise de poids
- perte de poids.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- confusion.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- taux faible de globules blancs et de plaquettes sanguines
- réaction allergique accompagnée de symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés pour respirer ou avaler, sensations vertigineuses
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire et impossibilité d'étendre les muscles
- sensations d'engourdissement ou de fourmillements avec sensation de brûlure dans les doigts et les orteils
- crise cardiaque
- battements de cœur irréguliers
- inflammation des vaisseaux sanguins
- toux
- douleur intense dans le haut de l'estomac
- inflammation de la muqueuse gastrique
- saignement, sensibilité ou gonflement des gencives
- inflammation du foie
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux ou d'urines foncées
- anomalies des tests hépatiques
- angioedème (difficultés pour respirer, ou avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue)
- réaction cutanée avec peau rouge et qui pèle, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche ; peau sèche, éruption cutanée, éruption avec démangeaisons
- éruption cutanée avec desquamation ou peau qui pèle; éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, peau qui pèle, fièvre
- gonflement, principalement du visage et de la gorge
- sensibilité accrue de la peau au soleil.

Hydrochlorothiazide

Chez les patients prenant de l'hydrochlorothiazide seul, les effets indésirables suivants ont été rapportés, toutefois la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- taux élevé de calcium dans le sang
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- humeur triste (dépression)
- troubles du sommeil
- sensations vertigineuses
- maux de tête
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- troubles de la vision
- rythme cardiaque irrégulier
- gêne abdominale
- constipation
- diarrhées
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- sucre dans les urines.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (pancréatite)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

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

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.

5. Comment conserver Rasitrio

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

A conserver dans l'emballage extérieur 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 Rasitrio

- Chaque comprimé pelliculé de Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate), 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

Qu'est-ce que Rasitrio et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg sont ovales, de couleur rouge clair et portent l'inscription « UIU » sur une face et « NYR » sur l'autre face.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 14, 28, 56, 98 comprimés en plaquettes thermoformées calendrier.

Il est également disponible en conditionnements multiples de 98 comprimés (2 boîtes de 49) en plaquettes thermoformées calendrier.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 30 ou 90 comprimés en plaquettes thermoformées.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 56 x 1 comprimé en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité.

Il est également disponible en conditionnements multiples de 98 x 1 comprimé (2 boîtes de 49) en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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>

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimés pelliculés
Aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide

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.

Que contient cette notice ?

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

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

Qu'est-ce que Rasitrio

Rasitrio contient trois substances actives, appelées aliskiren, amlodipine et hydrochlorothiazide. Toutes ces substances aident à contrôler la pression artérielle élevée (hypertension artérielle).

- L'aliskiren est une substance qui appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la rénine. Ces médicaments diminuent la quantité d'angiotensine II que le corps peut produire. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La diminution de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.
- L'amlodipine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs calciques, qui aident à contrôler la pression artérielle élevée. L'amlodipine provoque une dilatation et un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui abaisse la pression artérielle.
- L'hydrochlorothiazide appartient à une classe de médicaments appelés diurétiques thiazidiques. L'hydrochlorothiazide augmente le débit urinaire, ce qui fait également baisser la pression artérielle.

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.

Dans quel cas Rasitrio est-il utilisé

Rasitrio est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle chez les patients adultes qui ont une pression artérielle déjà contrôlée par l'aliskiren, l'amlodipine et l'hydrochlorothiazide pris sous forme de médicaments séparés administrés à la même heure. Ces patients peuvent ainsi bénéficier de la prise d'un seul comprimé contenant les trois substances.

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

Ne prenez jamais Rasitrio

- si vous êtes allergique à l'aliskiren, à l'amlodipine, à d'autres médicaments dérivés de la dihydropyridine (appelés inhibiteurs calciques), à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous pouvez être allergique, ne prenez pas Rasitrio et demandez conseil à votre médecin.
- si vous avez été sujet aux formes suivantes d'angioédèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) :
 - angioédèmes en prenant de l'aliskiren,
 - angioédèmes héréditaires,
 - angioédèmes sans cause connue.
- si vous êtes enceinte de plus de 3 mois. (Il est également préférable d'éviter de prendre Rasitrio en début de grossesse – voir rubrique Grossesse.)
- si vous avez une maladie grave du foie.
- si vous avez une maladie grave des reins.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de sodium est trop bas.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).
- si vous prenez l'un des médicaments ci-après :
 - 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),
 - itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons),
 - quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale et que vous êtes traité 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 etc.ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- si vous avez une pression artérielle très basse.
- si vous présentez un choc, y compris un choc cardiogénique.
- si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique cardiaque (sténose aortique).
- si vous présentez une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque aiguë.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Rasitrio et parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rasitrio :

- si vous souffrez de vomissements ou de diarrhée ou si vous prenez un diurétique (un médicament destiné à augmenter la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous avez déjà présenté des angioédèmes (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 Rasitrio et contactez votre médecin.
- si vous avez une maladie du cœur.
- si vous suivez un régime pauvre en sel.
- si votre débit urinaire a nettement diminué depuis 24 heures ou plus et/ou si vous avez des problèmes de reins graves (ex. nécessitant des dialyses), y compris si vous avez reçu une

- transplantation rénale ou si vous présentez un rétrécissement ou une obstruction des artères qui apportent le sang aux reins.
- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si Rasisrio peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.
 - si vous avez une maladie du foie (insuffisance hépatique).
 - si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
 - si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
 - si vous avez une maladie appelée lupus érythémateux (appelée également « lupus » ou « LED »).
 - si vous êtes allergique ou asthmatique.
 - si vous êtes traité 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 etc.
 - ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
 - si vous êtes âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique Patients âgés (âgés de 65 ans ou plus) ci-dessous).
 - si vous présentez des signes et symptômes tels que soif anormale, bouche sèche, faiblesse généralisée, somnolence, nervosité, douleurs ou crampes musculaires, faiblesse, hypotension, diminution du débit urinaire, nausées, vomissements, ou battements de cœur anormalement rapides qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Rasisrio).
 - si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
 - si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'oeil. Ce pourrait être les symptômes d'une augmentation de la pression dans votre oeil pouvant survenir dans les heures ou les semaines qui suivent la prise de Rasisrio. Ceci peut entraîner des troubles de la vision permanents, en l'absence de traitement.
 - 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).

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Rasisrio est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

Enfants et adolescents

L'utilisation de Rasisrio n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans.

Patients âgés

Vous devez informer votre médecin si vous avez 65 ans ou plus car vous pouvez être plus susceptible de présenter des effets indésirables liés à la diminution de la pression artérielle (voir rubrique 4 sur les effets indésirables éventuels). Votre médecin évaluera attentivement si Rasisrio est adapté pour vous. Si vous avez 75 ans ou plus, votre médecin pourra souhaiter surveiller votre pression artérielle plus fréquemment.

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

Autres médicaments et Rasitrio

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

Ne prenez pas Rasitrio et consultez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- 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).
- itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons).
- quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée si vous avez un diabète ou une altération de la fonction rénale :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.

Prévenez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, la carbénoxolone, l'amphotéricine ou la pénicilline G.
- les médicaments utilisés pour baisser la tension artérielle, dont la méthyldopa.
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que la noradrénaline ou l'adrénaline.
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques.
- 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.
- clarithromycine, télithromycine, érythromycine, qui sont des antibiotiques utilisés pour traiter les infections.
- amiodarone, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque.
- atorvastatine, un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol.
- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques (carbamazépine).
- rifampicine, un médicament utilisé pour prévenir ou traiter les infections.
- millepertuis (*hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression.
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2) (utilisés particulièrement chez les patients de plus de 65 ans).
- diltiazem, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.
- ritonavir, un médicament utilisé pour traiter les infections virales.
- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression).
- certains laxatifs.
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol.

- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques).
- la vitamine D et les sels de calcium.
- 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 etc.
- ou
- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan etc.
- des médicaments utilisés pour réguler le rythme cardiaque.
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines).
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang, tels que les bêta-bloquants et le diazoxide.
- des stéroïdes.
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide.
- des médicaments utilisés pour l'arthrite.
- des médicaments utilisés pour traiter les ulcérations et l'inflammation de l'œsophage (ex. carbénoxolone).
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations).
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus).
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie).
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang).
- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures).
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie).

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

- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que le kétoconazole, l'amphotéricine ou la pénicilline G.

Rasitrio avec des aliments et boissons

Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

En raison de la présence de l'hydrochlorothiazide contenu dans Rasitrio, si vous consommez de l'alcool pendant le traitement par ce médicament, vous pouvez avoir une sensation accrue de vertige lorsque vous êtes debout, en particulier en passant de la position assise à la position debout.

Grossesse

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte (voir rubrique Ne prenez jamais Rasitrio). 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 de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Rasitrio avant d'être enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Rasitrio. Rasitrio 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. Rasitrio 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 sensations vertigineuses et une somnolence. Si vous ressentez ce symptôme, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. Comment prendre Rasitrio

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin et ne dépassez pas la dose recommandée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie habituelle de Rasitrio est d'un comprimé par jour.

Mode d'administration

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous ne devez pas prendre ce médicament avec du jus de pamplemousse.

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

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de Rasitrio, parlez-en immédiatement à un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Rasitrio

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. 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 (deux comprimés à la fois) pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, même si vous vous sentez bien (sauf si votre médecin vous le demande).

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.

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

4. Effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables rapportés pour Rasitrio sont :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- sensations vertigineuses
- pression artérielle basse
- gonflement des mains, des chevilles et des pieds (œdèmes périphériques).

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants en début de traitement :

Des évanouissements et/ou des étourdissements liés à une pression artérielle basse peuvent survenir au début du traitement par Rasitrio. Les patients âgés de 65 ans ou plus sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables liés à la diminution de la pression artérielle. Dans les études cliniques, une pression artérielle basse est apparue plus fréquemment chez les patients prenant Rasitrio que chez ceux prenant seulement une bithérapie avec de l'aliskiren/amlodipine, de l'aliskiren/hydrochlorothiazide ou de l'amlodipine/hydrochlorothiazide (voir rubrique 2).

Les effets indésirables suivants, qui peuvent être graves, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'aliskiren, de l'amlodipine ou de l'hydrochlorothiazide seuls.

Aliskiren

Certains effets indésirables peuvent être graves (fréquence indéterminée) :

Quelques patients ont présenté ces effets indésirables graves (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000). **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.
- Nausée, perte d'appétit, urine foncée ou jaunissement de la peau ou des yeux (signes d'une atteinte hépatique).

Effets indésirables éventuels

Chez les patients prenant de l'aliskiren seul, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- diarrhée
- douleurs articulaires (arthralgie)
- taux élevé de potassium dans le sang
- sensations vertigineuses.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- éruption 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
- démangeaison, éruption cutanée avec des démangeaisons (urticaire)
- élévation des enzymes hépatiques.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- réaction allergique sévère (réaction anaphylactique)
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- angioœdèmes (dont les symptômes peuvent comprendre des difficultés pour respirer ou pour avaler, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une urticaire ou un gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, des sensations vertigineuses)
- augmentation du niveau de créatinine dans le sang
- rougeur cutanée (érythème).

Amlodipine

Chez les patients prenant de l'amlodipine seule, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- somnolence
- sensations vertigineuses
- maux de tête (notamment au début du traitement)
- bouffées de chaleur
- douleur abdominale
- nausées
- gonflement des chevilles
- gonflement
- fatigue
- palpitations (conscience de vos battements cardiaques).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- insomnie
- changements d'humeur (y compris anxiété)
- dépression
- tremblements
- perturbations du goût
- perte de conscience temporaire soudaine
- diminution de la sensibilité de la peau
- fourmillements ou engourdissement
- troubles de la vision (y compris vision double)
- bourdonnements dans les oreilles
- pression artérielle basse
- essoufflement
- nez qui coule
- vomissements
- gêne gastrique après les repas
- modifications du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)
- bouche sèche
- chute des cheveux
- plaques violettes sur la peau
- coloration anormale de la peau
- transpiration excessive
- démangeaisons, éruption cutanée
- éruption cutanée généralisée
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires
- crampes musculaires
- douleurs dans le dos
- difficultés pour uriner
- besoin d'uriner pendant la nuit
- besoin fréquent d'uriner
- impuissance
- augmentation du volume des seins chez les hommes

- douleurs dans la poitrine
- faiblesse
- douleurs
- sensation de malaise
- prise de poids
- perte de poids.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- confusion.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- taux faible de globules blancs et de plaquettes sanguines
- réaction allergique accompagnée de symptômes tels qu'éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés pour respirer ou avaler, sensations vertigineuses
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire et impossibilité d'étendre les muscles
- sensations d'engourdissement ou de fourmillements avec sensation de brûlure dans les doigts et les orteils
- crise cardiaque
- battements de cœur irréguliers
- inflammation des vaisseaux sanguins
- toux
- douleur intense dans le haut de l'estomac
- inflammation de la muqueuse gastrique
- saignement, sensibilité ou gonflement des gencives
- inflammation du foie
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux ou d'urines foncées
- anomalies des tests hépatiques
- angioedème (difficultés pour respirer, ou avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue)
- réaction cutanée avec peau rouge et qui pèle, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche ; peau sèche, éruption cutanée, éruption avec démangeaisons
- éruption cutanée avec desquamation ou peau qui pèle; éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, peau qui pèle, fièvre
- gonflement, principalement du visage et de la gorge
- sensibilité accrue de la peau au soleil.

Hydrochlorothiazide

Chez les patients prenant de l'hydrochlorothiazide seul, les effets indésirables suivants ont été rapportés, toutefois la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- taux faible de potassium dans le sang
- augmentation du taux de lipides dans le sang.

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- taux élevé d'acide urique dans le sang
- taux faible de magnésium dans le sang
- taux faible de sodium dans le sang
- sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- diminution de l'appétit
- nausées et vomissements
- éruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection.

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- taux élevé de calcium dans le sang
- taux élevé de sucre dans le sang
- aggravation du diabète
- humeur triste (dépression)
- troubles du sommeil
- sensations vertigineuses
- maux de tête
- sensations de picotements ou d'engourdissement
- troubles de la vision
- rythme cardiaque irrégulier
- gêne abdominale
- constipation
- diarrhées
- affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- sucre dans les urines.

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)
- confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
- douleur intense dans le haut de l'abdomen (pancréatite)
- éruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

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

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.

5. Comment conserver Rasitrio

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

A conserver dans l'emballage extérieur 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 Rasitrio

- Chaque comprimé pelliculé de Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate), 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Rasitrio et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg sont ovales, de couleur marron et portent l'inscription « VIV » sur une face et « VVR » sur l'autre face.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 14, 28, 56, 98 comprimés en plaquettes thermoformées calendrier.

Il est également disponible en conditionnements multiples de 98 comprimés (2 boîtes de 49) en plaquettes thermoformées calendrier.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 30 ou 90 comprimés en plaquettes thermoformées.

Rasitrio est disponible en boîtes contenant 56 x 1 comprimé en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité.

Il est également disponible en conditionnements multiples de 98 x 1 comprimé (2 boîtes de 49) en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 11

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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>

Ce médicament n'est plus autorisé