

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr RASILEZ HCT^{MD}
aliskirène (sous forme de fumarate d'aliskirène) et hydrochlorothiazide

Comprimés dosés à 150/12,5 mg, 150/25 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg

Inhibiteur de la rénine et diurétique

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval QC H9S 1A9

Date de rédaction :
2 septembre 2009

Date de révision :
13 mai 2015

Numéro de contrôle : 181756

* RASILEZ HCT est une marque déposée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	27
SURDOSAGE.....	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
STABILITÉ ET CONSERVATION	35
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ESSAIS CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	47

Pr RASILEZ HCT^{MD}
aliskirène (sous forme de fumarate d'aliskirène) et hydrochlorothiazide
en comprimés

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 150/12,5 mg, 150/25 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, hypromellose, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), lactose monohydrate, macrogol, stéarate de magnésium, povidone, silice colloïdale anhydre, talc, dioxyde de titane (E171) et amidon de blé.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RASILEZ HCT^{MD} est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée chez les patients à qui convient un traitement d'association.

RASILEZ HCT^{MD} est aussi indiqué en remplacement de l'aliskirène et de l'hydrochlorothiazide (HCTZ) chez les patients qui prennent déjà ces agents séparément aux mêmes doses. RASILEZ HCT^{MD} n'est pas indiqué comme traitement initial.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Parmi l'ensemble de la population ayant reçu RASILEZ HCT^{MD} dans le cadre d'études cliniques contrôlées de courte durée, 529 patients (18,3 %) étaient âgés de ≥ 65 ans et 71 patients (2,5 %), de ≥ 75 ans. Aucune différence n'a été observée entre les patients âgés et ceux de moins de 65 ans quant à l'innocuité de RASILEZ HCT^{MD}. Cela dit, la prudence est de mise lors de l'administration de RASILEZ HCT^{MD} comme de tout autre antihypertenseur, étant donné qu'on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées y soient plus sensibles.

Enfants (< 18 ans) :

RASILEZ HCT^{MD} n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies auprès de cette population.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de RASILEZ HCT^{MD} (aliskirène et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à l'aliskirène, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des excipients de RASILEZ HCT^{MD} (voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Patients présentant une hypersensibilité à d'autres dérivés des sulfamides.
- Patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke lié à l'emploi d'aliskirène ou d'autres médicaments, notamment les agents agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA – c.-à-d. les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA] et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA]; voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions anaphylactiques et œdème de Quincke).
- Patients présentant un œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique.
- Patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73 m²) qui prennent des ARA ou des inhibiteurs de l'ECA (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale ainsi que la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA] par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA], les inhibiteurs de l'ECA ou l'aliskirène).
- Patients souffrant d'anurie ou d'une néphropathie évolutive grave; une intensification de l'urémie et de l'oligurie en cours de traitement constitue également une contre-indication.
- En cas d'hyponatrémie, d'hypercalcémie, d'hyperuricémie symptomatique et en présence d'affections qui provoquent une perte accrue de potassium (hypokaliémie réfractaire), par exemple une néphropathie avec perte de sel ou une insuffisance rénale prérénale (cardiogénique).
- Femmes enceintes (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).
- Femmes qui allaitent (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent)
- Enfants âgés de moins de 2 ans (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, **Enfants** et TOXICOLOGIE, **Études sur des animaux juvéniles**). Patients atteints d'un trouble héréditaire rare comme l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose et du galactose.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

Administrés aux femmes enceintes, les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine (SRA) peuvent provoquer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales. En cas de grossesse, le traitement par RASILEZ HCT* doit être interrompu le plus tôt possible (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

Information à transmettre aux patients

Grossesse : Les patientes aptes à procréer doivent être informées des conséquences de l'exposition du fœtus à des médicaments agissant sur le SRA au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Elles doivent également être mises au courant du fait que ces conséquences ne semblent pas résulter d'une exposition intra-utérine au médicament limitée au premier trimestre de la grossesse. Enfin, elles doivent être avisées de prévenir leur médecin le plus tôt possible si elles deviennent enceintes.

Généralités

Administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P

L'administration concomitante d'aliskirène et d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P, comme la cyclosporine ou l'itraconazole n'est pas recommandée (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Système cardiovasculaire

Risque d'hypotension symptomatique

Au cours d'essais cliniques réalisés avec contrôle placebo, on a signalé des cas d'étourdissements et de vertiges chez 1,5 % des patients qui prenaient le placebo ou l'aliskirène en monothérapie, chez 2,5 à 4,0 % des patients qui recevaient de l'HCTZ en monothérapie et chez 1,1 à 6,7 % des patients traités par l'association aliskirène-HCTZ.

Le risque d'hypotension est plus grand chez les patients dont le SRA est activé, comme c'est le cas chez les patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée (peut-être en raison d'un traitement diurétique), les patients dialysés ou les patients ayant subi une perte liquidienne causée par la diarrhée ou des vomissements, ou encore lors de l'usage de l'aliskirène avec d'autres produits qui agissent sur le SRA, tels les ARA ou les inhibiteurs de l'ECA (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). L'hypovolémie ou la déplétion sodée doivent être corrigées avant l'administration de RASILEZ HCT^{MD}, sans quoi le traitement devra être entrepris sous étroite surveillance médicale.

En cas d'hypotension symptomatique, le patient doit être placé en décubitus dorsal et recevoir, au besoin, un soluté physiologique normal par perfusion intraveineuse (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Une réaction hypotensive passagère ne constitue pas une contre-indication au traitement, qui peut habituellement se poursuivre sans

difficulté une fois que la tension artérielle s'est stabilisée. Cependant, on doit envisager d'administrer RASILEZ HCT^{MD} à des doses moins élevées si des symptômes d'hypotension se manifestent de nouveau.

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) ont été signalés lors de l'administration concomitante d'aliskirène et d'un ARA ou d'un inhibiteur de l'ECA à des patients atteints du diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73m²). Par conséquent, l'emploi de RASILEZ HCT^{MD} en association avec un ARA ou un inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué chez ces patients (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

En outre, l'administration concomitante d'aliskirène et d'autres agents qui inhibent le SRA, comme les ARA et les inhibiteurs de l'ECA, n'est généralement pas recommandée pour d'autres types de patients puisque l'emploi de deux agents agissant sur le SRA est associé à une incidence accrue d'hypotension, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, par rapport à l'emploi d'un seul agent de ce type (monothérapie).

Fonction rénale

Patients souffrant d'insuffisance rénale préexistante ou d'autres troubles prédisposant à l'insuffisance rénale

L'inhibition du SRA a donné lieu à des altérations de la fonction rénale chez les sujets qui y étaient prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du SRA, notamment ceux qui souffrent d'une sténose artérielle rénale bilatérale ou unilatérale (un seul rein) ou qui sont atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement à l'aide d'agents connus pour inhiber ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. L'emploi concomitant de diurétiques peut accroître le risque chez les patients prédisposés.

L'emploi de RASILEZ HCT^{MD} devrait s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Insuffisance rénale grave : Au cours des essais cliniques, l'aliskirène n'a pas été évalué chez les patients hypertendus souffrant de dysfonctionnement rénal grave (créatinine ≥ 150 $\mu\text{mol/L}$ chez les femmes et $\geq 176,8$ $\mu\text{mol/L}$ chez les hommes et/ou DFG estimé à < 30 mL/min/1,73 m²), ayant des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. D'autres agents qui inhibent le système SRA pourraient accroître la créatininémie et le taux d'azote uréique du sang. En outre, en raison de sa composante hydrochlorothiazidique, l'emploi de RASILEZ HCT^{MD} est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m²; voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale légère ou modérée : RASILEZ HCT^{MD} doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (30 mL/min/1,73 m² \leq DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Il est recommandé de surveiller périodiquement l'azote uréique du sang, la créatininémie et l'acide urique.

Par ailleurs, l'utilisation de RASILEZ HCT^{MD} en concomitance avec un autre agent qui agit sur le SRA, comme un ARA ou un inhibiteur de l'ECA, est contre-indiquée en présence d'insuffisance rénale modérée (DFG < 60mL/min/1,73m²; voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Aliskirène :

On peut observer une détérioration de la fonction rénale chez les patients prenant conjointement de l'aliskirène et des AINS ainsi que chez ceux qui présentent d'emblée une néphropathie, un diabète ou d'autres affections prédisposant à l'insuffisance rénale, comme l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque ou l'hépatopathie (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]).

Hydrochlorothiazide : On fera montre de prudence dans l'emploi des diurétiques thiazidiques.

Les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher une urémie en présence d'une néphropathie chronique.

En cas d'atteinte rénale, les effets du médicament peuvent s'accumuler. En présence de signes manifestes d'évolution de l'insuffisance rénale, on envisagera d'interrompre le traitement provisoirement ou définitivement.

Appareil digestif

En cas de diarrhée grave et persistante, il faut cesser le traitement par l'aliskirène (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Système immunitaire

Réactions anaphylactiques et œdème de Quincke

Des cas de réaction allergiques, comme des réactions anaphylactiques et un œdème de Quincke ou des symptômes évocateurs d'un œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue), ont été signalés au cours du traitement par l'aliskirène (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Les réactions anaphylactiques et l'œdème de Quincke peuvent survenir en tout temps durant le traitement et mettre la vie du patient en danger. La prudence s'impose chez les patients prédisposés aux allergies. On doit informer les patients de signaler à leur médecin tout signe évoquant une réaction allergique (en particulier la difficulté à respirer ou à avaler et l'enflure du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres ou de la langue.).

Si une réaction anaphylactique ou un œdème de Quincke survient, on doit cesser immédiatement le traitement par RASILEZ HCT^{MD} et traiter le patient de façon appropriée, conformément aux soins médicaux reconnus, en assurant une étroite surveillance jusqu'à la disparition complète et définitive des signes et des symptômes d'œdème. L'œdème de Quincke associé à une atteinte laryngée peut être mortel. Lorsque l'œdème touche la langue, la glotte ou le larynx et risque d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement approprié (comprenant, entre autres, l'administration de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline à 1:1000 par voie sous-cutanée).

L'administration subséquente de RASILEZ HCT^{MD} aux patients ayant présenté un œdème de Quincke est contre-indiquée (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Réaction d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité à l'HCTZ peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique.

Peau

Des effets indésirables cutanés graves, dont un syndrome de Stevens-Johnson et une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été signalés avec l'aliskirène (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés après sa commercialisation).

Lupus érythémateux disséminé

On a signalé le déclenchement ou une exacerbation du lupus érythémateux aigu disséminé chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'utilisation d'HCTZ en présence d'une insuffisance hépatique ou d'une hépatopathie évolutive commande la prudence, car un léger déséquilibre hydroélectrolytique ou une variation minimale de la teneur en ammoniacque du sérum pourrait provoquer un coma hépatique.

En raison de la composante HCTZ, on ne doit pas employer RASILEZ HCT^{MD} en présence d'une insuffisance hépatique grave (voir les sections POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique, et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Système endocrinien et métabolisme

Variation des taux d'électrolytes sériques

Aliskirène :

Comme les autres substances qui agissent sur le SRA, l'aliskirène peut accroître les taux sériques de potassium et de créatinine et le taux d'azote uréique du sang. La hausse de la kaliémie peut être exacerbée par l'emploi concomitant d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (ou Cox-2; voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). Les diabétiques courent un risque accru d'hyperkaliémie pendant le traitement par l'aliskirène.

Hydrochlorothiazide (HCTZ) :

Les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher une hypokaliémie ou aggraver une hypokaliémie existante.

L'emploi de ces agents est contre-indiqué en présence d'affections qui provoquent une perte accrue de potassium (hypokaliémie réfractaire), par exemple une néphropathie avec perte de sel ou une insuffisance rénale prérénale (cardiogénique; voir la section CONTRE-INDICATIONS). On doit demeurer à l'affût des déséquilibres électrolytiques, en ce qui concerne le potassium tout particulièrement, chez tout patient traité par un diurétique thiazidique.

Lors de l'administration d'HCTZ avec l'aliskirène, la réduction de la kaliémie a été moins marquée que lors de l'emploi de l'HCTZ en monothérapie (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, **Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques**).

Les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher une hyponatrémie et une alcalose hypochlorémique, ou aggraver une hyponatrémie déjà présente. On a observé des cas isolés d'hyponatrémie avec symptômes neurologiques (nausées, désorientation de plus en plus marquée, apathie). On recommande de mesurer régulièrement le taux sérique de sodium.

RASILEZ HCT^{MD} :

Conformément aux pratiques médicales courantes, il faut surveiller étroitement les électrolytes sériques (la kaliémie) avant l'amorce du traitement par RASILEZ HCT^{MD} et de façon périodique par la suite afin de déceler tout déséquilibre.

Voici certains signes ou symptômes annonciateurs d'un déséquilibre hydroélectrolytique : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements.

Lors d'un traitement concomitant par des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des substituts de sel renfermant du potassium ou d'autres médicaments qui pourraient faire augmenter le taux sérique de potassium, la prudence s'impose.

Autres perturbations métaboliques

Hydrochlorothiazide (HCTZ) :

À l'instar d'autres diurétiques, l'HCTZ peut élever le taux sanguin d'acide urique en raison d'une clairance réduite de cette substance et, du coup, provoquer ou aggraver une hyperuricémie et mener à une crise de goutte chez les patients vulnérables. Les diurétiques thiazidiques sont contre-indiqués en présence d'hyperuricémie accompagnée de symptômes (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Par ailleurs, les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire du calcium et peuvent amener une *légère* hausse du calcium sérique en l'absence de trouble connu du métabolisme calcique. Comme l'HCTZ peut augmenter le taux sérique de calcium, il est contre-indiqué en présence d'hypercalcémie (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

On rapporte quelque cas d'altérations pathologiques des glandes parathyroïdes chez quelques patients en hypercalcémie et en hypophosphatémie sous traitement prolongé par des diurétiques

thiazidiques. En cas d'hypercalcémie, il convient de se livrer à une exploration diagnostique poussée et de mettre fin au traitement par le diurétique thiazidique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques d'iode lié aux protéines sans qu'il y ait signe de dérèglement thyroïdien. On a constaté que les diurétiques thiazidiques augmentaient l'excrétion de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Une hausse de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et de la glycémie peut être associée à un traitement par des diurétiques thiazidiques, dont l'HCTZ.

Ophthalmologique

Myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé secondaire

L'HCTZ, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique conduisant à une myopie aiguë transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes – une diminution soudaine de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire aiguë – surviennent généralement au cours des heures ou des semaines qui suivent le début du traitement. Faute de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vue.

Devant pareils symptômes, on doit tout d'abord mettre fin au traitement par l'HCTZ le plus tôt possible. Si on n'arrive pas à maîtriser la pression intraoculaire, une intervention médicale, voire chirurgicale, rapide pourrait s'imposer. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline pourraient exposer davantage le patient au glaucome aigu à angle fermé.

Populations particulières

Femmes enceintes :

RASILEZ HCT^{MD} : Administrés aux femmes enceintes, les médicaments qui agissent directement sur le SRA, comme l'aliskirène, peuvent provoquer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales. En cas de grossesse, le traitement par RASILEZ HCT^{MD} doit être interrompu le plus tôt possible. RASILEZ HCT^{MD} est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation, au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, de médicaments agissant directement sur le SRA a été associée à des lésions chez le fœtus et le nouveau-né, notamment l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. Des cas d'oligoamnios ont également été signalés; ces derniers, probablement secondaires à une diminution de la fonction rénale chez le fœtus, ont été associés à des contractures des membres, à des déformations craniofaciales et à une hypoplasie pulmonaire. Des cas de prématurité, de retard de croissance intra-utérine et de persistance du canal artériel ont aussi été signalés, bien qu'il ne soit pas certain que ceux-ci aient été causés par l'exposition au médicament. Ces événements indésirables ne semblent pas liés à une exposition intra-utérine au médicament limitée au premier trimestre de la grossesse. Le médecin doit communiquer cette information aux mères dont l'embryon ou le fœtus a été exposé à un inhibiteur de la rénine durant le premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, lorsqu'une

patiente devient enceinte, le médecin doit lui recommander de cesser le traitement par RASILEZ HCT^{MD} le plus rapidement possible.

On ne dispose d'aucune expérience clinique relativement à l'emploi de RASILEZ HCT^{MD} chez la femme enceinte. Il faut surveiller de près les nourrissons exposés in utero à un inhibiteur de la rénine afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. Une transfusion d'échange ou une dialyse peut être nécessaire afin de contrer l'hypotension et/ou de pallier l'insuffisance rénale. L'hémodialyse n'élimine pas l'aliskirène du plasma.

Aliskirène :

Données chez l'animal : Les études de toxicité pour la reproduction n'ont fait ressortir aucun signe de toxicité embryofœtale ni de tératogénicité à des doses maximales de 600 mg/kg/jour chez le rat ou de 100 mg/kg/jour chez le lapin, administrées par voie orale. On a décelé la présence d'aliskirène dans le placenta, le liquide amniotique et les fœtus de lapines gravides. Chez le rat, on n'a pas relevé d'effets indésirables sur la fertilité, le développement embryonnaire initial ni la performance reproductrice au sein de la génération F1.

Hydrochlorothiazide (HCTZ) : Les diurétiques thiazidiques franchissent la barrière placentaire et paraissent dans le sang du cordon. L'emploi régulier de diurétiques, dont l'HCTZ, chez des femmes enceintes par ailleurs en bonne santé n'est pas recommandé et expose la mère et le fœtus à des risques inutiles, dont l'ictère fœtal et néonatal, la thrombocytopenie et peut-être d'autres effets indésirables survenus chez l'adulte. Les diurétiques ne préviennent pas la toxémie gravidique, et rien n'indique de façon concluante qu'ils sont utiles dans le traitement de la toxémie.

Femmes qui allaitent : L'emploi de RASILEZ HCT^{MD} est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir la section CONTRE-INDICATIONS). On sait que l'HCTZ passe dans le lait maternel, mais on ne sait pas s'il en va de même de l'aliskirène. Ce dernier se retrouve toutefois dans le lait des rates. Étant donné le risque d'effets indésirables pour le nourrisson, il faut cesser soit l'allaitement, soit la prise du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de RASILEZ HCT^{MD} n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Par conséquent, RASILEZ HCT^{MD} n'est pas indiqué chez cette population de patients. L'aliskirène est un substrat de la *glycoprotéine P* (P-gp), et il existe un risque de surexposition à l'aliskirène chez les enfants dont le système de transporteurs P-gp des médicaments est immature. L'âge auquel le système de transporteurs atteint sa maturité ne peut être déterminé (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et TOXICOLOGIE). Par conséquent, RASILEZ HCT^{MD} est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 2 ans et ne devrait pas être employé chez les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans.

On dispose de données limitées provenant d'une étude pharmacocinétique ayant porté sur le traitement par l'aliskirène chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 à 17 ans (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'emploi de RASILEZ HCT^{MD} dans ce groupe d'âge n'est pas indiqué.

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi l'ensemble de la population ayant reçu RASILEZ HCT^{MD} dans le cadre d'études cliniques contrôlées de courte durée, 529 patients (18,3 %) étaient âgés de

65 ans ou plus et 71 patients (2,5 %), de 75 ans ou plus. Aucune différence n'a été observée entre les patients âgés et ceux de moins de 65 ans quant à l'innocuité de RASILEZ HCT^{MD}. On ne peut cependant exclure une sensibilité plus grande à ce médicament comme à tout autre antihypertenseur chez les personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de RASILEZ HCT^{MD} a été évaluée dans le cadre de 9 essais cliniques ayant réuni plus de 3900 patients, dont plus de 700 ont été traités pendant plus de 6 mois et 190 pendant plus de 1 an. On n'a pas relevé de lien entre la fréquence des effets indésirables (EI) et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, la race ou l'origine ethnique. La fréquence globale des effets indésirables associés à RASILEZ HCT^{MD} à des doses maximales de 300/25 mg s'est révélée similaire à celle qu'on a observée avec le placebo. Ces effets indésirables, légers et passagers pour la plupart, ont rarement nécessité l'arrêt du traitement. Lors des études contrôlées de courte durée, le traitement a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 2,9 % des patients traités par RASILEZ HCT^{MD} comparativement à 4,1 % des patients ayant reçu le placebo. La diarrhée est l'effet indésirable le plus souvent observé avec l'association aliskirène-HCTZ.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Lors des essais cliniques contrôlés par placebo de courte durée, les effets indésirables présentés au Tableau 1 sont survenus chez les patients traités par RASILEZ HCT^{MD} à une fréquence supérieure d'au moins 1 % à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo.

Tableau 1 Nombre (%) de patients ayant éprouvé des effets indésirables fréquents (≥ 1 % de plus que pour le placebo dans n'importe quel groupe) selon le terme retenu – Ensemble des études contrôlées par placebo de courte durée (données regroupées de la population ayant pris part aux études sur l'innocuité)

Terme retenu	Placebo (N = 193) n (%)	Ali/HCTZ 150/12,5 mg (N = 184) n (%)	Ali/HCTZ 150/25 mg (N = 188) n (%)	Ali/HCTZ 300/12,5 mg (N = 181) n (%)	Ali/HCTZ 300/25 mg (N = 173) n (%)
Grippe	3 (1,6)	1 (0,5)	6 (3,2)	2 (1,1)	7 (4,0)
Vertiges	1 (0,5)	1 (0,5)	3 (1,6)	3 (1,7)	5 (2,9)
Diarrhée	1 (0,5)	1 (0,5)	6 (3,2)	6 (3,3)	3 (1,7)

Terme retenu	Placebo (N = 193) n (%)	Ali/HCTZ 150/12,5 mg (N = 184) n (%)	Ali/HCTZ 150/25 mg (N = 188) n (%)	Ali/HCTZ 300/12,5 mg (N = 181) n (%)	Ali/HCTZ 300/25 mg (N = 173) n (%)
Étourdissements	2 (1,0)	6 (3,3)	3 (1,6)	9 (5,0)	3 (1,7)
Œdème périphérique	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,5)	3 (1,7)	3 (1,7)
Douleurs abdominales hautes	1 (0,5)	3 (1,6)	4 (2,1)	1 (0,6)	2 (1,2)
Asthénie	0 (0,0)	1 (0,5)	3 (1,6)	2 (1,1)	2 (1,2)
Bouchon de cérumen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
Sécheresse de la bouche	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,2)
Éruptions cutanées	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,2)
Somnolence	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (1,2)
Tendinite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
Toux	1 (0,5)	2 (1,1)	4 (2,1)	2 (1,1)	1 (0,6)
Affection pseudogrippale	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)
Myalgie	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Douleurs thoraciques non cardiaques	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)
Palpitations	3 (1,6)	2 (1,1)	5 (2,7)	2 (1,1)	1 (0,6)
Pyrexie	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,6)
Rhinite	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,6)
Sinusite	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	3 (1,7)	1 (0,6)
Dyspnée	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eczéma	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bouffées vasomotrices	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokaliémie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	0 (0,0)
Migraine	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)
Douleurs aux membres	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (1,1)	0 (0,0)
Douleur pharyngolaryngée	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,1)	3 (1,7)	0 (0,0)
Infection des voies urinaires	3 (1,6)	3 (1,6)	0 (0,0)	5 (2,8)	0 (0,0)

Ali = aliskirène; HCTZ = hydrochlorothiazide

Les effets indésirables présentant un intérêt particulier décrits au Tableau 2 se sont produits lors de 2 études cliniques ouvertes de longue durée.

Tableau 2 - Nombre (%) de patients ayant éprouvé des effets indésirables présentant un intérêt particulier (≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes) selon le terme retenu, au cours des études ouvertes de longue durée (population retenue aux fins de l'analyse d'innocuité)

Terme retenu	Aliskirène en monothérapie N = 1955 n (%)	Ali/HCTZ 300/12,5 mg N = 843 n (%)	Ali/HCTZ 300/25 mg N = 454 n (%)	Total Ali/HCTZ N = 871 n (%)
Étourdissements	75 (3,8)	21 (2,5)	11 (2,4)	31 (3,6)
Dorsalgie	68 (3,5)	22 (2,6)	5 (1,1)	28 (3,2)
Céphalées	153 (7,8)	12 (1,4)	10 (2,2)	22 (2,5)
Arthralgie	36 (1,8)	8 (0,9)	11 (2,4)	19 (2,2)
Toux	30 (1,5)	15 (1,8)	4 (0,9)	19 (2,2)
Diarrhée	69 (3,5)	12 (1,4)	6 (1,3)	18 (2,1)
Fatigue	41 (2,1)	10 (1,2)	2 (0,4)	12 (1,4)
Nausées	42 (2,1)	0 (0,0)	5 (1,1)	5 (0,6)

Ali = aliskirène; HCTZ = hydrochlorothiazide

Renseignements supplémentaires sur l'association médicamenteuse

Diarrhée : La diarrhée est un effet indésirable de l'aliskirène lié à la dose. Dans les essais cliniques contrôlés, la fréquence de la diarrhée chez les patients traités par RASILEZ HCT^{MD} est demeurée faible et égale ou inférieure à celle observée chez les patients sous aliskirène ou HCTZ.

Taux sérique de potassium : Au cours d'une étude de 8 semaines contrôlée par placebo, une hyperkaliémie (taux de potassium $> 5,5$ mmol/L) a été observée chez 0,6 % des sujets témoins et 0 à 1,4 % des patients qui recevaient l'association aliskirène-HCTZ à des doses variant de 75 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg. Une hypokaliémie (taux de potassium $< 3,5$ mmol/L) est survenue chez 1,3 % des sujets sous placebo et 0,7 à 3,4 % des patients traités par l'association aliskirène-HCTZ. Aucun patient n'a abandonné l'étude en raison d'un taux de potassium extrême.

Renseignements supplémentaires sur chacune des composantes de l'association

***Aliskirène* :**

Le traitement par l'aliskirène a été associé à une fréquence légèrement plus élevée de toux sèche, mais moindre que celle liée à l'emploi des inhibiteurs de l'ECA. Lors des essais cliniques contrôlés de courte durée, la fréquence de la toux a été semblable chez les patients sous placebo (0,6 %) et chez ceux ayant reçu l'aliskirène (1,1 %).

Dans le cadre d'un essai contrôlé avec témoin actif de courte durée, l'œdème périphérique s'est manifesté chez 3,4 % des patients traités par 5 mg d'amlodipine, 11,2 % des patients traités par 10 mg d'amlodipine et 2,1 % des patients traités par une association de 5 mg d'amlodipine et de 150 mg d'aliskirène. Au cours d'autres essais cliniques contrôlés de courte durée, la fréquence de l'œdème a été semblable dans les groupes sous placebo (0,6 %) et les groupes recevant de l'aliskirène (0,8 % à 1,0 %), sauf à la dose de 600 mg (2,0 %).

Des cas d'hypersensibilité au médicament ont parfois été signalés lors des essais cliniques.

Des cas d'étourdissements (fréquents), d'hypotension (peu fréquents), d'hyperkaliémie (fréquents), de dysfonctionnement rénal (peu fréquents) et d'insuffisance rénale (rares) ont été signalés lors des essais cliniques portant sur l'aliskirène.

Les autres effets indésirables survenus lors des essais cliniques contrôlés de courte durée menés chez les patients traités par l'aliskirène (> 0,5 % des patients sous aliskirène) sont énumérés ci-dessous. On n'a pas déterminé s'il existait un lien de causalité entre ces effets et l'emploi de l'aliskirène.

Appareil digestif : douleurs abdominales, dyspepsie, nausées

Appareil locomoteur : arthralgie, douleurs au cou, douleurs aux épaules, douleurs aux membres, spasmes musculaires

Système nerveux et effets psychiatriques : insomnie, vertiges

Appareil respiratoire : bronchite, douleur pharyngolaryngée, épistaxis

Appareil urinaire : infection des voies urinaires

La diarrhée a été signalée chez 2,3 % des patients ayant reçu la dose de 300 mg, comparativement à 1,2 % des patients sous placebo. Chez les femmes et les personnes âgées (≥ 65 ans), la hausse du taux de diarrhée est devenue manifeste à la dose de 150 mg par jour. Dans ces sous-groupes, les taux de diarrhée à la dose de 150 mg ont été comparables à ceux observés à la dose de 300 mg dans les sous-groupes des hommes et des patients plus jeunes (taux d'environ 2,0 % à 2,3 % dans l'ensemble). Parmi les autres symptômes gastro-intestinaux, on a fait état de douleurs abdominales, de dyspepsie et de reflux gastro-œsophagien; précisons toutefois que les taux de douleurs abdominales et de dyspepsie n'étaient plus élevés que ceux associés au placebo qu'à la dose de 600 mg par jour. La diarrhée et les autres symptômes gastro-intestinaux ont été généralement légers et n'ont que rarement entraîné l'interruption du traitement.

De rares cas de cancer colique (0,05 %) ont été signalés lors des essais cliniques sur l'aliskirène. Cette fréquence correspond aux taux de prévalence de 0,1 à 0,3 % prévus dans cette population de patients.

Œdème de Quincke

Des cas d'œdème de Quincke, y compris d'œdème du larynx, ont été observés durant le traitement par l'aliskirène (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire – Œdème de Quincke). Lors des essais cliniques contrôlés de courte durée, cet effet s'est manifesté rarement durant le traitement par l'aliskirène, soit à une fréquence comparable à celle qu'on observe avec le placebo ou l'HCTZ.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Au cours des essais cliniques contrôlés de courte durée, l'administration d'aliskirène a rarement été associée à des variations cliniquement significatives des paramètres de laboratoire standard. Lors des études à doses multiples ayant été réalisées chez des patients hypertendus, l'aliskirène n'a pas modifié de façon cliniquement importante le taux de cholestérol total, le taux de C-HDL, la triglycéridémie à jeun, la glycémie à jeun ou le taux d'acide urique.

Azote uréique du sang, créatininémie

On a observé des augmentations mineures de l'azote uréique du sang chez moins de 7 % des patients atteints d'hypertension essentielle recevant de l'aliskirène en monothérapie, comparativement à 6 % des patients sous placebo. L'aliskirène en monothérapie a donné lieu à une légère hausse de la créatininémie (d'environ 1 µmol/L), mais lorsqu'il a été administré en concomitance avec l'HCTZ, cette hausse s'est accentuée (passant à 2,4 µmol/L).

Lors d'un essai clinique à double insu contrôlé par témoin actif d'une durée de 1 an, 13,4 % des patients traités par l'aliskirène ont subi des hausses de plus de 50 % du taux d'azote uréique du sang, par rapport à 15,8 % des patients sous HCTZ. Au cours d'un autre essai clinique à double insu contrôlé par témoin actif, on a constaté une augmentation de plus de 50 % du taux d'azote uréique du sang chez 15,5 % des patients traités par l'aliskirène et 16,0 % de ceux ayant reçu le ramipril. Par contre, l'augmentation du taux de créatinine sérique (> 50 %) a été moins fréquente, une telle hausse ayant été observée chez 2,7 % des patients du groupe aliskirène dans le cadre de l'étude de 1 an comparativement à, d'une part, 1,1 % des patients traités par l'HCTZ et, d'autre part, à 1,7 % des patients du groupe aliskirène et à 1,4 % du groupe ramipril de l'autre essai.

Hémoglobine et hématocrite

Des diminutions légères de l'hémoglobine et de l'hématocrite (s'établissant en moyenne à environ 0,8 g/L et 0,16 % du volume, respectivement) ont été relevées chez les patients prenant de l'aliskirène en monothérapie. Ces baisses ont provoqué une faible augmentation de la fréquence de l'anémie dans le groupe de l'aliskirène : 0,1 % pour toutes les doses d'aliskirène confondues, 0,3 % pour la dose de 600 mg par jour d'aliskirène et 0 % pour le placebo. Aucun patient n'a dû mettre fin à son traitement pour cause d'anémie. Cet effet est également observé avec d'autres substances agissant sur le SRA, tels les inhibiteurs de l'ECA et les ARA, et peut avoir pour origine la réduction de l'angiotensine II, qui stimule la synthèse de l'érythropoïétine par l'intermédiaire du récepteur AT₁.

Taux sérique de potassium

Lors des essais cliniques contrôlés par placebo de courte durée, les hausses du taux sérique de potassium étaient mineures et peu fréquentes chez les patients atteints d'hypertension essentielle recevant de l'aliskirène en monothérapie (1,2 % d'entre eux ont présenté des taux sériques de potassium > 5,5 mmol/L, comparativement à 1,1 % des patients sous placebo). Toutefois, lorsque l'aliskirène a été utilisé en association avec un inhibiteur de l'ECA auprès d'une population diabétique, les hausses du taux sérique de potassium étaient plus fréquentes (5,5 %). Par conséquent, l'emploi d'aliskirène en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué chez les patients diabétiques (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

La surveillance des électrolytes et de la fonction rénale est indiquée pendant le traitement par l'aliskirène (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans le cadre d'un essai clinique à double insu contrôlé par témoin actif d'une durée de 1 an mené auprès de patients atteints d'hypertension essentielle, une élévation du taux sérique de potassium ($> 5,5$ mmol/L) s'est produite chez 36 (6,5 %) des 550 patients traités par l'aliskirène, comparativement à 20 (3,7 %) des 535 patients sous HCTZ; ce taux a par contre diminué ($< 3,5$ mmol/L) chez 5 (0,9 %) des 550 patients traités par l'aliskirène, comparativement à 96 (17,9 %) des 535 patients sous HCTZ. Les résultats d'un autre essai clinique à double insu contrôlé par témoin actif ont fait ressortir une hausse du taux sérique de potassium ($> 5,5$ mmol/L) chez 8 (1,9 %) des 412 patients du groupe aliskirène, comparativement à 4 (1,0 %) des 417 patients du groupe ramipril, de même qu'une baisse de ce taux ($< 3,5$ mmol/L) chez 22 (5,3 %) des 412 patients du groupe aliskirène, comparativement à 19 (4,6 %) des 417 patients du groupe ramipril.

Créatine kinase

Au cours des essais cliniques contrôlés par placebo de courte durée, 22 (environ 1 %) des 2233 patients recevant l'aliskirène en monothérapie ont présenté une élévation de plus de 300 % de leur taux de créatine kinase par rapport à 4 (0,5 %) des 746 patients sous placebo. Il semble que cette hausse, vraisemblablement liée à la dose, a été plus courante chez les hommes et chez les personnes de moins de 65 ans. Aucun cas n'a toutefois été associé à un dysfonctionnement rénal.

Lors d'un essai clinique à double insu contrôlé par témoin actif d'une durée de 1 an, des augmentations de plus de 300 % du taux de créatine kinase ont été notées chez 21 (3,9 %) des 543 patients recevant de l'aliskirène et 9 (1,7 %) des 535 patients sous HCTZ. Cette hausse a été constatée plus souvent chez les hommes que chez les femmes. Enfin, les résultats d'une autre étude de longue durée ont indiqué une augmentation du taux de créatine kinase presque nulle chez 0,5 % des patients traités par l'aliskirène et 1,3 % des patients du groupe ramipril.

Hydrochlorothiazide (HCTZ)

L'HCTZ est prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses supérieures à celles de RASILEZ HCT^{MD}. Les effets indésirables ci-après ont été signalés chez des patients traités à l'aide de diurétiques thiazidiques seuls, dont l'HCTZ.

Effets très fréquents : (surtout à des doses élevées) hausse des lipides sanguins (cholestérol total et triglycérides), hypokaliémie,.

Effets fréquents : Impuissance, hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypotension posturale pouvant être aggravée par l'alcool, les anesthésiques ou les sédatifs, nausées et vomissements légers, perte d'appétit, urticaire et autres formes d'éruption cutanée.

Effets rares : Arythmie, céphalées, cholestase ou ictère, constipation, dépression, détérioration de l'état métabolique du diabétique, diarrhée, diminution de l'acuité visuelle, étourdissements, glycosurie, hypercalcémie, hyperglycémie, malaise abdominal, paresthésie, réaction de photosensibilité, thrombocytopenie s'accompagnant parfois de purpura, troubles du sommeil.

Effets très rares : Agranulocytose, alcalose hyperchlorémique, anémie hémolytique, détresse respiratoire y compris pneumonite et œdème pulmonaire, érythrodermie bulleuse avec

épidermolyse, insuffisance médullaire, leucopénie, pancréatite, réactions cutanées s'apparentant au lupus érythémateux, réactions d'hypersensibilité, réactivation du lupus érythémateux et vascularite nécrosante.

Effets indésirables du médicament observés après sa commercialisation

Aliskirène : Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du médicament : œdème périphérique, vomissements, augmentation du taux sanguin de créatinine, hausses des taux des enzymes hépatiques, altération de la fonction rénale incluant de rares cas (fréquence combinée) d'insuffisance rénale et d'insuffisance rénale aiguë, et trouble hépatique (cas isolés d'un trouble hépatique accompagné de symptômes cliniques et de résultats d'analyses biologiques attestant d'une dysfonction hépatique plus marquée). Des cas d'hypersensibilité au médicament ont été signalés; bon nombre d'entre eux étaient d'intensité grave.

Des cas de réactions anaphylactiques et d'urticaire ont été signalés chez des patients traités par l'aliskirène.

On a signalé la survenue d'un œdème de Quincke (se manifestant par une enflure du larynx et de la glotte obstruant les voies aériennes et/ou par une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou du pharynx) chez des patients traités par l'aliskirène (bien que des cas d'issue mortelle aient été rapportés, aucun lien de causalité n'a été clairement établi).

Des effets indésirables cutanés graves, dont un syndrome de Stevens-Johnson et une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été signalés avec l'aliskirène (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau). Des cas de prurit et d'érythème ont aussi été signalés.

RASILEZ HCT^{MD} : Le lecteur trouvera à la fin de ce paragraphe d'autres effets indésirables observés après la commercialisation du médicament. Comme la notification de ces réactions n'est pas obligatoire et que la taille de la population visée est incertaine, on ne peut pas toujours en évaluer correctement la fréquence, qui demeure dès lors inconnue. Ces effets sont les suivants : anémie aplastique, asthénie, érythème polymorphe, fièvre, glaucome aigu à angle fermé, insuffisance rénale aiguë et spasmes musculaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aliskirène : L'aliskirène est associé à un faible risque d'interactions médicamenteuses. Les résultats d'études in vitro ont montré que l'aliskirène n'inhibe pas les isoenzymes du CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et CYP3A) et ne stimule pas la CYP3A4. Étant donné que la CYP3A4 est la principale enzyme à l'origine du métabolisme de l'aliskirène, on peut s'attendre à ce que son inhibition complète se traduise par une hausse de la concentration plasmatique d'aliskirène (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Des études in vitro ont révélé que le transporteur MDR1 (P-gp) est le principal transporteur d'efflux participant à l'absorption et au devenir de l'aliskirène. Le risque d'interactions médicamenteuses au site de la P-gp est vraisemblablement tributaire du degré d'inhibition de ce transporteur.

L'administration concomitante d'aliskirène et d'amlodipine, de digoxine, de metformine, de ramipril et de valsartan n'a pas modifié l'exposition à l'aliskirène de façon significative sur le plan clinique.

L'administration concomitante d'aliskirène n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques, à l'état d'équilibre, de l'amlodipine, de la digoxine, de la metformine, du ramipril, du ramiprilat ou du valsartan.

Hydrochlorothiazide : L'HCTZ n'a été associé à aucune interaction médicamenteuse pertinente sur le plan pharmacocinétique, et plus précisément à aucune interaction faisant intervenir les isoenzymes du cytochrome P450. Comme l'HCTZ est excrété en bonne partie sous forme inchangée dans les urines, on ne s'attend pas à ce que ses paramètres pharmacocinétiques soient modifiés de façon significative par les inhibiteurs du métabolisme ou de l'excrétion biliaire.

RASILEZ HCT^{MD} : L'administration conjointe d'aliskirène et d'HCTZ ne modifie pas de façon significative l'exposition à l'état d'équilibre (aire sous la courbe [ASC]) ni la concentration maximale (C_{max}) de l'un ou l'autre des composants chez des volontaires en bonne santé.

Interactions médicament-médicament

ALISKIRÈNE

Tableau 3 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec l'aliskirène

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Furosémide	EC	L'administration concomitante d'aliskirène et de furosémide par voie orale n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'aliskirène, mais a réduit l'exposition au furosémide.	Chez les patients traités à la fois par l'aliskirène et le furosémide par voie orale, il est recommandé de surveiller l'effet du furosémide lors de

		L'administration concomitante d'aliskirène (300 mg/j) et de furosémide (20 mg/j) par voie orale à des sujets en bonne santé s'est traduite par des réductions de la C _{max} et de l'ASC du furosémide de 49 % et de 28 %, respectivement.	l'amorce du traitement ou de l'augmentation de la dose du furosémide ou de l'aliskirène.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Chez les patients âgés ou qui présentent une déplétion volumique (dont ceux qui prennent des diurétiques) ou une altération de la fonction rénale, l'administration concomitante d'AINS et de médicaments agissant sur le SRA (comme l'aliskirène) peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë qui est généralement réversible. L'effet antihypertenseur des médicaments agissant sur le SRA, dont l'aliskirène, peut être atténué par les AINS.	Il faut surveiller la fonction rénale au moment de l'amorce ou de la modification du traitement chez des patients qui prennent l'aliskirène et des AINS en concomitance.
Substrats ou inhibiteurs faibles de la P-gp	EC	Aucune interaction pertinente n'a été observée avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimétidine. L'administration d'aliskirène à raison de 300 mg en concomitance avec l'atorvastatine à 80 mg a entraîné une hausse de 50 % de l'ASC et de la C _{max} de l'aliskirène à l'état d'équilibre.	Aucune adaptation de la dose d'aliskirène n'est requise.
Inhibiteurs modérés de la P-gp	EC	L'administration concomitante de kétoconazole à raison de 200 mg et d'aliskirène à 300 mg a donné lieu à une augmentation de 80 % des concentrations plasmatiques d'aliskirène (ASC et C _{max}). Les résultats d'études précliniques indiquent que l'administration concomitante	La variation des concentrations plasmatiques d'aliskirène en présence de kétoconazole ou de vérapamil devrait se situer à l'intérieur de la plage de valeurs susceptible d'être obtenue après doublement

		<p>d'aliskirène et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale et réduit l'excrétion biliaire d'aliskirène. Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante par voie orale d'une dose unique d'aliskirène à 300 mg et de vérapamil à 240 mg a eu pour effet d'augmenter de 2 fois environ l'ASC et la C_{max} de l'aliskirène.</p>	<p>de la dose d'aliskirène. Des doses maximales d'aliskirène de 600 mg, soit 2 fois la plus forte dose thérapeutique recommandée, ont été bien tolérées dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.</p> <p>Par conséquent, aucun réglage de la dose d'aliskirène n'est requis.</p>
Inhibiteurs puissants de la P-gp	EC	<p>Les résultats d'une étude sur les interactions médicamenteuses ayant porté sur une seule dose d'aliskirène et réalisée chez des sujets en bonne santé ont démontré que l'administration de cyclosporine (à raison de 200 et de 600 mg) augmente de 2,5 fois environ la C_{max} de l'aliskirène dosé à 75 mg et l'ASC, d'environ 5 fois. Dans le cadre d'une étude avec répartition aléatoire, des sujets en bonne santé ont reçu de l'itraconazole (à 100 mg, 2 f.p.j.) durant 5 jours, et une dose unique d'aliskirène (à 150 mg) leur a été administrée le 3^e jour. L'itraconazole a eu pour effet d'augmenter de façon marquée l'ASC_{0-∞} et la C_{max} de l'aliskirène, soit de 6,5 fois et de 5,8 fois, respectivement.</p>	<p>L'administration concomitante d'aliskirène et d'inhibiteurs puissants de la P-gp (comme la cyclosporine A et l'itraconazole) n'est pas recommandée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P).</p>

Potassium et diurétiques d'épargne potassique	EC	Selon l'expérience acquise avec d'autres médicaments ayant une incidence sur le SRA, l'administration concomitante d'aliskirène et des produits suivants pourrait se traduire par une augmentation des taux sériques de potassium : diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium et substituts de sel renfermant du potassium.	Si l'administration concomitante d'aliskirène et de ces produits est jugée nécessaire, la prudence s'impose. Il convient de surveiller étroitement les électrolytes sériques (la kaliémie) avant l'amorce du traitement par RASILEZ HCT ^{MD} et de façon périodique par la suite afin de déceler tout déséquilibre électrolytique. On doit envisager d'ajuster ou d'abandonner le traitement si le rapport risques-bienfaits devient défavorable
Double inhibition du SRA par les ARA, les inhibiteurs de l'ECA ou l'aliskirène		L'emploi concomitant d'aliskirène et d'autres agents ayant un effet sur le SRA (tels les inhibiteurs de l'ECA ou les ARA) est associé à un risque accru d'hypotension, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë), par rapport à l'emploi d'un seul agent de ce type (monothérapie). Par conséquent, la double inhibition du SRA n'est généralement pas recommandée. La double inhibition du SRA est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73m ²).	(Voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, <u>Système cardiovasculaire</u> , Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA]).

EC = essai clinique

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Tableau 4 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec l'hydrochlorothiazide

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Ces substances peuvent accentuer l'hypotension orthostatique.	Il faut éviter la prise d'alcool, de barbituriques et de narcotiques, en particulier à l'amorce du traitement.
Amantadine	C	Lorsqu'il y a prise concomitante, les diurétiques thiazidiques (y compris l'HCTZ), peuvent augmenter le risque de survenue des effets indésirables de l'amantadine.	On doit surveiller les effets indésirables de l'amantadine.
Amines pressives (par exemple, la noradrénaline)	T	L'HCTZ peut atténuer la réponse aux amines pressives telles que la noradrénaline.	La portée clinique de cet effet n'est pas importante au point d'interdire l'emploi de ces médicaments.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	La surveillance des taux sériques de potassium est de mise.
Antidiabétiques (p. ex., insuline ou hypoglycémiant par voie orale)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La baisse des taux sériques de potassium accroît l'intolérance au glucose.	Il faut surveiller l'équilibre glycémique, administrer un supplément de potassium au besoin afin de maintenir une kaliémie appropriée et régler la posologie des antidiabétiques, si nécessaire.
Antigoutteux (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ECR	Une hyperuricémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte conférée par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'HCTZ et d'allopurinol peut accroître la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un réglage de la dose de l'antigoutteux peut s'avérer nécessaire.

Antihypertenseurs	EC	L'HCTZ peut potentialiser l'effet des autres antihypertenseurs (p. ex., guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA] et inhibiteurs directs de la rénine [IDR]).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	Lorsqu'il y a prise concomitante, les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et intensifier leurs effets myélosuppresseifs.	Le bilan hématologique doit faire l'objet d'une surveillance étroite chez les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance. Un réglage de la dose des agents cytotoxiques peut s'avérer nécessaire.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	La rétention sodique et aqueuse liée à la prise d'AINS antagonise les effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques. L'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines provoquée par les AINS entraîne une diminution du débit sanguin rénal. La diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) provoquée par les diurétiques thiazidiques peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont particulièrement exposés à ce risque.	Si l'emploi concomitant est nécessaire, il faut surveiller de près la fonction rénale, les taux sériques de potassium ainsi que la tension artérielle. Un réglage de la dose peut s'avérer nécessaire.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie d'importance clinique. Son emploi concomitant avec les diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	La surveillance des taux sériques de sodium et la prudence sont de mise.

Chélateurs des acides biliaires, comme la cholestyramine	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin et diminuent l'absorption gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration de diurétiques thiazidiques 4 heures après celle des chélateurs des acides biliaires réduit l'absorption de l'HCTZ de 30 à 35 %.	Administer les diurétiques thiazidiques de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la prise des chélateurs des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose des diurétiques thiazidiques si nécessaire.
Corticostéroïdes et corticotrophine (ACTH)	T	Un accroissement de la déplétion électrolytique, notamment une hypokaliémie, peut survenir.	Surveiller le taux sérique de potassium et procéder à un réglage posologique, au besoin.
Cyclosporine	C	Un traitement concomitant par la cyclosporine peut accroître le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutteux.	Il convient de surveiller le taux sérique d'acide urique.
Diazoxide	C	Les diurétiques thiazidiques pourraient accentuer l'effet hyperglycémique du diazoxide.	Il pourrait être nécessaire de surveiller la glycémie.
Digoxine	EC	La perturbation électrolytique causée par les diurétiques thiazidiques (principalement hypokaliémie et hypomagnésémie) majore le risque d'intoxication à la digoxine, qui peut provoquer une arythmie mortelle.	Il faut user de prudence lors de l'administration concomitante d'HCTZ et de digoxine. Une surveillance étroite des taux d'électrolytes et de digoxine est nécessaire. On peut administrer un supplément de potassium ou régler la dose de la digoxine ou du diurétique thiazidique, au besoin.
Glucosides digitaliques	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, et, de ce fait, favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques d'origine digitalique.	La surveillance étroite des taux d'électrolytes et de digoxine pourrait être requise. On peut ajouter des suppléments de potassium ou ajuster la dose de digoxine ou des diurétiques thiazidiques, au besoin.
Inhibiteurs sélectifs du	T, C	L'emploi concomitant de ces	La surveillance des taux

recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex., citalopram, escitalopram, sertraline)		agents avec les diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	sériques de sodium et la prudence sont de mise.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et intensifient ses risques toxiques.	L'emploi concomitant des diurétiques thiazidiques et du lithium n'est généralement pas recommandé. Si leur utilisation conjointe est néanmoins jugée nécessaire, la dose de lithium doit être réduite de moitié, et les concentrations de lithium doivent être étroitement surveillées.
Médicaments altérant la kaliémie	CT	L'effet hypokaliémique des diurétiques peut être aggravé, pour cause de synergie, par la prise concomitante des composés suivants : diurétiques kaliurétiques, corticostéroïdes, corticotrophine, amphotéricine B, carbénoxolone, pénicilline G, dérivés de l'acide salicylique ou antiarythmiques, agonistes β_2 , pseudoéphédrine, éphédrine, chloroquine et antibiotiques.	On recommande de surveiller le taux sérique des électrolytes. La prise concomitante de suppléments de potassium pourrait s'imposer.
Médicaments modifiant la motilité gastro-intestinale, p. ex., anticholinergiques, tels que l'atropine, et prokinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone	EC, T	Les anticholinergiques peuvent faire augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'un ralentissement de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les prokinétiques peuvent la faire diminuer.	Un réglage de la dose du diurétique thiazidique peut s'avérer nécessaire.
Méthyl dopa	C	On a signalé dans la littérature des cas d'anémie hémolytique survenant lors de l'utilisation concomitante d'HCTZ et de méthyl dopa.	Le mécanisme sous-jacent est inconnu.
Myorelaxants de la	C	Les diurétiques thiazidiques	

famille des curares, p. ex., tubocurare		peuvent accroître la réponse aux myorelaxants tels que les dérivés du curare	
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	La prise de diurétiques thiazidiques réduit l'excrétion rénale du calcium et augmente la libération du calcium par les os.	La surveillance des taux sériques de calcium est de mise, en particulier lors de l'emploi concomitant de suppléments calciques à forte dose. Il peut être nécessaire de diminuer la dose ou de cesser l'administration des suppléments de calcium ou de vitamine D.
Topiramate	EC	Effet additif sur l'hypokaliémie. Augmentation possible des concentrations sériques de topiramate provoquée par les diurétiques thiazidiques.	La surveillance des taux sériques de potassium et de topiramate est de mise. Administrer des suppléments de potassium ou régler la dose de topiramate au besoin.

C = étude de cas; ECR = étude de cohortes rétrospective; EC = étude clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

La prise orale de RASILEZ HCT^{MD} avec de la nourriture entraîne une diminution des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskirène de 60 % et de 82 %, respectivement, et une augmentation des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de l'HCTZ de 13 % et de 10 %, respectivement.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions entre l'association aliskirène-HCTZ et les produits ou suppléments à base de plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'études.

Effets du médicament sur le style de vie

La prise de RAZILEZ HCT^{MD} ne s'accompagne d'aucune restriction physique.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie doit être adaptée à chaque patient. RASILEZ HCT^{MD} ne convient pas à un traitement initial. On établira la dose adéquate de RASILEZ HCT^{MD} par adaptation posologique de chacune des composantes (aliskirène et HCTZ) du médicament.

La dose recommandée est de 1 comprimé par jour. L'éventail posologique de RASILEZ HCT^{MD} va de 150/12,5 mg à 300/25 mg, 1 fois par jour.

L'effet antihypertenseur atteint un niveau considérable au cours de la première semaine qui suit la mise en route du traitement; l'effet maximal est généralement obtenu dans un délai de 4 semaines.

L'emploi de RASILEZ HCT^{MD} en association avec un inhibiteur de l'ECA ou un ARA est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir la section CONTRE-INDICATIONS). En outre, son emploi en association avec un ARA ou un inhibiteur de l'ECA n'est généralement pas recommandé pour d'autres types de patients (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Système cardiovasculaire**, **Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA]**).

Bien que RASILEZ HCT^{MD} puisse être pris avec ou sans nourriture, il faut noter qu'un repas riche en matières grasses diminue considérablement l'absorption de l'aliskirène. Le patient doit déterminer le moment de la journée qui lui convient le mieux pour prendre son médicament et toujours le prendre selon un même intervalle par rapport à la prise de nourriture.

Patients chez qui l'administration d'un seul agent ne suffit pas

Les patients chez qui l'administration d'aliskirène ou d'HCTZ en monothérapie ne parvient pas à maîtriser efficacement la tension artérielle peuvent passer à un traitement d'association par RASILEZ HCT^{MD} à la dose la plus faible de la composante ajoutée. Si cela est indiqué sur le plan clinique, on peut envisager de passer directement de la monothérapie à l'association à dose fixe RASILEZ HCT^{MD}.

Patients sous diurétiques

Comme les patients qui prennent des diurétiques peuvent présenter un déficit volumique et être, en conséquence, plus sujets à l'hypotension par suite de l'ajout d'un traitement antihypertenseur, il faut amorcer l'administration d'aliskirène avec prudence. Dans la mesure du possible, la prise de diurétiques devrait cesser de 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par RASILEZ HCT^{MD} de façon à réduire le risque d'hypotension. Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre la prise de diurétiques, lui administrer RASILEZ HCT^{MD} avec prudence et surveiller de près sa tension artérielle.

Patients dont la tension artérielle est bien maîtrisée par la prise de comprimés distincts d'aliskirène et d'HCTZ

Pour plus de commodité et pour mieux se conformer au traitement, les patients prenant déjà des comprimés distincts d'aliskirène et d'HCTZ peuvent passer à un comprimé unique de RASILEZ HCT^{MD} contenant ces 2 agents aux mêmes doses.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique initiale ne s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Comme RASILEZ HCT^{MD} contient de l'HCTZ, son emploi est

toutefois contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et d'anurie (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **Populations particulières et états pathologiques**, **Insuffisance hépatique**). En raison de sa composante hydrochlorothiazidique, RASILEZ HCT^{MD} n'est toutefois pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Personnes âgées (> 65 ans)

Il n'est pas nécessaire de procéder à une adaptation de la dose initiale de RASILEZ HCT^{MD} chez les patients âgés de 65 ans ou plus, bien que certaines d'entre eux puissent se révéler plus sensibles à cette association médicamenteuse (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **Populations particulières et états pathologiques**).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses de RASILEZ HCT^{MD}, le patient doit prendre son médicament dès qu'il constate son oubli. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, il doit sauter la dose oubliée et revenir à son horaire de traitement habituel. La dose de RASILEZ HCT^{MD} ne doit jamais être augmentée pour compenser un oubli de dose(s).

SURDOSAGE

On ne possède pas de données sur le surdosage chez l'être humain. L'effet le plus probable d'un surdosage serait l'hypotension. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement comportant des mesures de soutien doit être amorcé. En présence d'un surdosage présumé, on doit communiquer avec un centre antipoison.

Au cours d'une étude réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse, la clairance de l'aliskirène par dialyse a été faible (< 2 % de la clairance après une administration par voie orale). La dialyse n'est donc pas un traitement adéquat d'une surexposition à l'aliskirène.

En présence d'un surdosage présumé, on doit communiquer avec un centre antipoison.
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Aliskirène

L'aliskirène possède un mode d'action novateur qui se distingue de celui des inhibiteurs de l'ECA, des ARA, des bloqueurs de l'aldostérone, des bêtabloquants, des alphabloquants, des diurétiques et des bloqueurs des canaux calciques.

L'aliskirène est un puissant inhibiteur direct de la rénine oralement actif, non peptidique et hautement spécifique. L'aliskirène cible le SRA à son point d'activation en se liant à une enzyme, la rénine. La rénine est sécrétée par le rein en réponse à une diminution de la volémie et de l'irrigation rénale. Cette réponse déclenche un cycle qui comprend le SRA et une boucle de rétroaction homéostatique. La rénine segmente par clivage l'angiotensinogène pour former un décapeptide inactif, l'angiotensine I. Celui-ci est converti en un octapeptide actif, l'angiotensine II, par l'ECA et par des voies autres que l'ECA. L'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur, entraîne la libération de catécholamines par la médullosurrénale et les terminaisons nerveuses présynaptiques. Elle favorise également la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption du sodium. Ensemble, ces effets aboutissent à une augmentation de la tension artérielle. L'élévation chronique des taux d'angiotensine II donne lieu à l'expression de marqueurs et de médiateurs de l'inflammation et de la fibrose, lesquels sont associés à des lésions des organes cibles.

L'aliskirène est un inhibiteur direct de la rénine qui freine la production d'angiotensine I et d'angiotensine II en intervenant au point d'activation du cycle de la rénine, s'opposant ainsi à la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en angiotensine II. Par cette action, il freine tout le SRA; il en résulte une diminution de l'activité de la rénine plasmatique, de l'angiotensine I, de l'angiotensine II et de l'aldostérone.

Tous les agents qui inhibent le SRA suppriment la boucle de rétroaction négative et provoquent une élévation compensatrice du taux de rénine plasmatique. Cette élévation s'accompagne d'une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique. Toutefois, le traitement par l'aliskirène neutralise les effets sur la boucle de rétroaction. Il en résulte, malgré une augmentation du taux de rénine plasmatique, une diminution de l'activité de la rénine plasmatique et des taux d'angiotensine I et d'angiotensine II, que l'aliskirène soit administré seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs.

Hydrochlorothiazide (HCTZ)

L'HCTZ est un diurétique thiazidique. Ce type de diurétique agit sur le mécanisme tubulaire de la réabsorption électrolytique, augmentant directement l'excrétion de quantités plus ou moins égales de sodium et de chlorure. De façon indirecte, l'action diurétique de l'HCTZ réduit le volume plasmatique et entraîne, du coup, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique, de la sécrétion d'aldostérone et de la perte de potassium dans l'urine ainsi qu'une diminution du potassium sérique. L'administration concomitante d'aliskirène et d'HCTZ tend à renverser la perte de potassium associée aux diurétiques thiazidiques. L'HCTZ est utile dans le traitement de

l'hypertension. On peut l'employer seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs. L'HCTZ n'a pas d'effet sur la tension artérielle normale.

Pharmacodynamie

RASILEZ HCT^{MD}

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'activité de la rénine plasmatique a diminué (de 54 à 65 %) par suite de l'administration d'aliskirène en monothérapie, et augmenté (de 4 à 72 %) par suite de l'administration d'HCTZ seul. Malgré l'effet stimulant de l'HCTZ, le traitement par RASILEZ HCT^{MD} a réduit l'activité de la rénine plasmatique de 46 à 63 %, suivant les doses.

Lors d'une étude de 8 semaines contrôlée par placebo, on a constaté que les taux de rénine plasmatique étaient 1,3 fois plus élevés en moyenne chez les sujets qui avaient reçu le placebo. On a aussi observé que ces taux avaient été multipliés par un facteur de 1,1 à 2,1 en moyenne chez 3 groupes de sujets traités par diverses doses d'HCTZ; de 2,6 à 4,5 chez 3 groupes de sujets traités par diverses doses d'aliskirène; et de 3,0 à 13,1 chez 8 groupes de sujets traités par diverses doses de l'association aliskirène-HCTZ. Au cours de cette même étude, les taux de rénine plasmatique individuels enregistrés au sein d'un groupe de 38 patients traités à l'aide de l'association aliskirène-HCTZ à 300 mg et à 25 mg, respectivement ont été de 0,7 à 86,3 fois plus élevés. Par ailleurs, les taux de rénine plasmatique de 34,2 % de ces patients ont été multipliés par un facteur supérieur à 20.

Même si de telles hausses des taux de rénine plasmatique ont aussi été notées chez des patients utilisant des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA sans effet nocif observable, on ignore quelles peuvent être les conséquences d'une exposition prolongée à des concentrations élevées de rénine plasmatique. On est toutefois à étudier la question. Rien n'indique que des hausses des taux de rénine plasmatique puissent se traduire, à terme, par l'émoussement de l'efficacité du médicament. Lors d'une étude ouverte de 1 an, on a fait le rapprochement entre l'utilisation de RASILEZ HCT^{MD} et une baisse soutenue de la pression artérielle.

Aliskirène

Le traitement par l'aliskirène diminue l'activité de la rénine plasmatique et augmente le taux de rénine plasmatique chez les patients hypertendus. Au cours des essais cliniques, l'activité de la rénine plasmatique a été réduite d'environ 50 à 80 %. Une telle réduction a été observée aussi bien lorsque l'aliskirène était administré en monothérapie qu'en association avec d'autres antihypertenseurs. Aucun effet rebond d'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique ou de la tension artérielle n'a été relevé peu de temps après l'arrêt du traitement par l'aliskirène, ni au cours des 4 semaines qui ont suivi. On n'a pu établir qu'une faible corrélation entre l'ampleur de la hausse du taux de rénine plasmatique et la réduction de la tension artérielle.

Effets antihypertenseurs

RASILEZ HCT^{MD}

RASILEZ HCT^{MD} allie 2 agents antihypertenseurs pour maîtriser la tension artérielle des patients atteints d'hypertension essentielle. La combinaison de ces substances, dotées de modes

d'action complémentaires, se traduit par un effet antihypertenseur additif, ce qui permet d'abaisser la tension artérielle dans une proportion plus grande qu'avec l'une ou l'autre des composantes employée seule. Chez des patients hypertendus, l'administration quotidienne de RASILEZ HCT^{MD} apporte une réduction liée à la dose de la tension artérielle, tant systolique que diastolique, tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures. L'effet antihypertenseur s'observe en bonne partie moins de 1 semaine après la mise en route du traitement, et l'effet maximal est généralement obtenu dans un délai de 4 semaines. L'effet hypotenseur de RASILEZ HCT^{MD} s'est maintenu pendant un traitement au long cours, et était pratiquement indépendant de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de cette association médicamenteuse dure 24 heures.

Aliskirène

Chez les hypertendus, l'administration d'aliskirène 1 fois par jour aux doses de 150 et de 300 mg apporte une réduction liée à la dose de la tension artérielle, tant systolique que diastolique, tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures (persistance de l'effet antihypertenseur tôt le matin), le rapport creux-pic moyen pouvant atteindre 98 % pour la tension artérielle diastolique à la dose de 300 mg.

Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'altération de la conduction et de la repolarisation cardiaques de l'aliskirène a fait l'objet d'une étude à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles contrôlée par placebo et témoin actif (moxifloxacine). Cette étude, d'une durée de 7 jours, comptait 283 sujets et comportait l'administration de doses répétées. Les sujets ont été évalués par électrocardiographie à 12 dérivations au moyen d'un moniteur Holter tout au long de l'intervalle posologique. L'aliskirène n'a exercé aucun effet sur l'intervalle QT.

Hydrochlorothiazide (HCTZ)

L'effet diurétique à la suite de la prise d'une dose par voie orale se fait sentir en 2 heures, et atteint son maximum dans un délai d'environ 4 heures. L'effet diurétique dure approximativement 6 à 12 heures.

Pharmacocinétique

RASILEZ HCT^{MD}

Les concentrations plasmatiques maximales médianes d'aliskirène et d'HCTZ sont atteintes 1 heure et 2,5 heures, respectivement, après la prise de comprimés RASILEZ HCT^{MD} par voie orale. La vitesse et le taux d'absorption de RASILEZ HCT^{MD} sont le reflet de la biodisponibilité individuelle de l'aliskirène et de l'HCTZ. La prise de nourriture a eu sensiblement les mêmes effets sur la pharmacocinétique de RASILEZ HCT^{MD} que sur celle de chacune des composantes employée en monothérapie.

Aliskirène

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales d'aliskirène sont atteintes en 1 à 3 heures suivant son administration par voie orale. L'aliskirène est peu absorbée; sa biodisponibilité approximative est de 2,6 %. Des études in vitro ont révélé que le transporteur

MDR1 (P-gp) est le principal transporteur d'efflux participant à l'absorption et au devenir de l'aliskirène. Lorsqu'on double la dose d'aliskirène, les pics plasmatiques (C_{\max}) et l'exposition (ASC) devraient augmenter 2,6 fois et 2,4 fois, respectivement. La prise d'aliskirène avec un repas riche en matières grasses entraîne une diminution des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{\max} de 71 % et de 85 %, respectivement, et retarde le t_{\max} de 1 heure. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours après l'amorce de l'administration quotidienne d'aliskirène, et les concentrations à l'état d'équilibre sont environ 2 fois plus élevées que celles qu'on observe après l'administration d'une dose unique.

Distribution : Après son administration par voie orale, l'aliskirène fait l'objet d'une distribution systémique uniforme. Après son administration par voie intraveineuse, le volume moyen de distribution de l'aliskirène à l'état d'équilibre est d'environ 135 L, ce qui signale une distribution importante dans l'espace extravasculaire. L'aliskirène se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion modérée (de 47 à 51 %) et indépendante de la concentration.

Biotransformation : L'aliskirène est principalement éliminé dans les fèces (91 % de la dose administrée par voie orale), essentiellement sous forme inchangée (86 % de la dose administrée par voie orale, corrigée en fonction de l'efficacité de l'extraction). La CYP3A4 du cytochrome P450 est la principale enzyme à l'origine du métabolisme de l'aliskirène (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, **Inhibiteurs modérés de la P-gp**). Seulement 1,4 % de la dose totale est métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4. Au plus 20 % de la dose absorbée dans la circulation générale subit une biotransformation. On ignore quelle quantité de la dose absorbée est métabolisée.

Excrétion : À la suite d'une administration par voie orale, environ 0,6 % de la dose est récupérée dans les urines. Cependant, un quart de la fraction absorbée dans la circulation générale est excrété sous forme inchangée dans les urines. Après l'administration par voie intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 L/h. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 40 heures (plage de 34 à 41 heures).

Hydrochlorothiazide (HCTZ)

Par suite de son administration par voie orale, l'HCTZ est absorbé rapidement (T_{\max} d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et proportionnelle à la dose dans la plage thérapeutique. L'administration en concomitance avec des aliments a parfois augmenté, parfois diminué, la disponibilité générale de l'HCTZ par rapport à l'administration au sujet à jeun. Cela dit, ces effets sont peu marqués et revêtent peu d'importance sur le plan clinique. La biodisponibilité absolue de l'HCTZ pris par voie orale est de 70 %.

On semble s'entendre pour dire que la cinétique de distribution et d'élimination de l'HCTZ s'effectue selon une fonction d'extinction biexponentielle. Le volume de distribution apparent est de 4-8 L/kg. L'HCTZ en circulation est lié aux protéines sériques (40-70 %), principalement à l'albumine sérique. Par ailleurs, on retrouve environ 3 fois plus d'HCTZ dans les érythrocytes que dans le plasma.

L'HCTZ est éliminé essentiellement sous forme inchangée. La demi-vie de la phase terminale d'élimination plasmatique est en moyenne de 6 à 15 heures. La prise de doses multiples ne modifie en rien le comportement cinétique de l'HCTZ, et son accumulation est minime chez le

patient traité une fois par jour. Plus de 95 % de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

L'HCTZ franchit la barrière placentaire, mais pas la barrière hématoencéphalique. Il est excrété dans le lait maternel.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans) : Le comportement pharmacocinétique de l'association aliskirène-HCTZ n'a pas été évalué chez des patients âgés de moins de 18 ans.

Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique portant sur le traitement par l'aliskirène chez 39 patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans, qui ont reçu des doses quotidiennes de 2 mg/kg ou de 6 mg/kg d'aliskirène, administrées sous forme de minicomprimés (3,125 mg/minicomprimé), les paramètres pharmacocinétiques ont été semblables à ceux qui ont été observés chez les adultes. Les résultats de cette étude ne laissent croire que l'âge, le poids corporel ni le sexe puissent avoir quelque effet significatif que ce soit sur l'exposition générale à l'aliskirène.

Les résultats d'une étude in vitro portant sur les transporteurs MDR1 (P-gp) à partir de tissus humains indiquent que le processus de maturation des transporteurs MDR1 serait tributaire de l'âge et des tissus. On a observé une variabilité interindividuelle plus élevée (jusqu'à 600 fois) du degré d'expression de l'ARNm. L'expression de l'ARNm des transporteurs MDR1 hépatiques a été significativement moins élevée dans les échantillons prélevés chez des fœtus, des nouveau-nés et des nourrissons âgés jusqu'à 23 mois.

Il existe un risque de surexposition à l'aliskirène chez les enfants dont l'expression de l'ARNm des transporteurs MDR1 est faible (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale de RASILEZ HCT^{MD} chez les personnes âgées, bien que certaines d'entre elles puissent se révéler plus sensibles à cette association médicamenteuse (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Quelques données nous autorisent à penser que la clairance générale de l'HCTZ est réduite chez les personnes âgées, qu'elles soient en bonne santé ou hypertendues, par rapport à de jeunes volontaires sains.

Sexe : L'ASC de l'aliskirène est légèrement moins élevée chez l'homme (24 %) que chez la femme. Cette différence n'est pas significative sur le plan clinique.

Race : En ce qui a trait à la pharmacocinétique de l'aliskirène, aucune différence significative n'a été relevée chez les sujets de différentes races et origines ethniques (Noirs, Blancs, Hispaniques et Japonais).

Diabète : La pharmacocinétique de l'aliskirène est semblable chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et les volontaires en bonne santé.

Insuffisance hépatique : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'aliskirène et de l'HCTZ n'a été relevé chez les patients souffrant d'hépatopathie d'intensité légère à modérée. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Cela dit, comme RASILEZ HCT^{MD} contient de l'HCTZ, son emploi n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : Le comportement pharmacocinétique de l'aliskirène a été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale à différents degrés. Après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre, les valeurs relatives de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskirène chez les sujets atteints d'insuffisance rénale étaient entre 0,8 et 2 fois plus élevées que celles ayant été relevées chez les sujets en bonne santé. Il n'y avait cependant pas de corrélation entre ces variations et la gravité de l'insuffisance rénale.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale d'intensité légère à modérée (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). On ne possède pas de données sur l'emploi de RASILEZ HCT^{MD} chez des patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Comme RASILEZ HCT^{MD} contient de l'HCTZ, son emploi est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 60 mL/min/1,73m²) (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

En présence d'insuffisance rénale modérée ou grave, la concentration plasmatique maximale moyenne et l'ASC de l'HCTZ sont multipliées respectivement par 2,27 et 8,46, et le taux d'excrétion urinaire cumulatif moyen est réduit de 35 % (normalement, le taux se situe à 51 % de la dose administrée par voie orale). En présence d'insuffisance rénale légère ou modérée, la demi-vie d'élimination moyenne est presque deux fois plus longue. Enfin, la clairance rénale de l'HCTZ est elle aussi sensiblement réduite comparativement à la valeur d'environ 300 mL/min obtenue chez le patient dont les reins fonctionnent normalement.

Cela dit, l'état de la fonction rénale influe de façon marquée sur la pharmacocinétique de l'HCTZ, comme on peut s'y attendre lorsqu'un composé est éliminé presque exclusivement par les reins.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température n'excédant pas 30 °C. Protéger de l'humidité.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RASILEZ HCT^{MD} est offert en comprimés pelliculés pour administration orale, présentés dans des plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

RASILEZ HCT^{MD} 150/12,5 : Comprimés de forme ovaloïde biconvexe de couleur blanche. Ils portent l'inscription LCI d'un côté et NVR de l'autre.

RASILEZ HCT^{MD} 150/25 : Comprimés de forme ovaloïde biconvexe de couleur jaune pâle. Ils portent l'inscription CLL d'un côté et NVR de l'autre.

RASILEZ HCT^{MD} 300/12,5 : Comprimés de forme ovaloïde biconvexe de couleur blanc violacé. Ils portent l'inscription CVI d'un côté et NVR de l'autre.

RASILEZ HCT^{MD} 300/25 : Comprimés de forme ovoïde biconvexe de couleur jaune pâle. Ils portent l'inscription CVV d'un côté et NVR de l'autre.

Ingrédients médicinaux

RASILEZ HCT^{MD} 150/12,5 : Contient 150 mg d'aliskirène (sous forme de fumarate d'aliskirène) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

RASILEZ HCT^{MD} 150/25 : Contient 150 mg d'aliskirène (sous forme de fumarate d'aliskirène) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

RASILEZ HCT^{MD} 300/12,5 : Contient 300 mg d'aliskirène (sous forme de fumarate d'aliskirène) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

RASILEZ HCT^{MD} 300/25 : Contient 300 mg d'aliskirène (sous forme de fumarate d'aliskirène) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux

Tous les comprimés contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de blé, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane (E171), hypromellose, lactose monohydrate, macrogol, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc

Chaque forme posologique a en outre des ingrédients non médicinaux particuliers :

RASILEZ HCT^{MD} 150/25 : oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172)

RASILEZ HCT^{MD} 300/12,5 : oxyde de fer noir (E172)

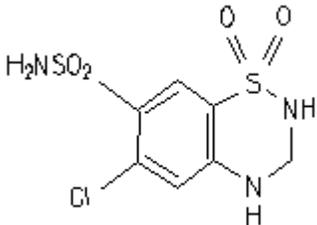
RASILEZ HCT^{MD} 300/25 : oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Fumarate d'aliskirène
Nom chimique :	(2 <i>E</i>)-but-2-ènedioate de bis [(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-5-amino- <i>N</i> -(3-amino-2,2-diméthyl-3-oxopropyl)-4-hydroxy-7-[4-méthoxy-3-(3-méthoxypropoxy)benzyl]-8-méthyl-2-(1-méthyléthyl)nonanamide]
Formule moléculaire :	(C ₃₀ H ₅₃ N ₃ O ₆) ₂ • C ₄ H ₄ O ₄
Masse moléculaire :	1219,6 (rapport sel/base = 1,1051)
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	Le fumarate d'aliskirène est une poudre cristalline de couleur blanche à légèrement jaunâtre. Il est soluble dans une solution tampon phosphate/n-octanol, et très soluble dans l'eau.

Dénomination commune :	Hydrochlorothiazide
Nom chimique :	1,1-dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide
Formule moléculaire :	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
Masse moléculaire :	297,74
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	L'HCTZ se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Il est légèrement soluble dans l'eau, parfaitement soluble dans une solution de soude caustique et dans le sulfoxyde diméthylque, modérément soluble dans le méthanol et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'éther de diéthyle.

ESSAIS CLINIQUES

Plus de 3900 patients hypertendus ont reçu RASILEZ HCT^{MD} (aliskirène et hydrochlorothiazide [HCTZ]) 1 fois par jour dans le cadre d'essais cliniques. Chez ces patients, l'administration quotidienne de RASILEZ HCT^{MD} a entraîné des réductions liées à la dose de la tension artérielle tant systolique (TAS) que diastolique (TAD), qui ont persisté tout au long des 24 heures de l'intervalle posologique. L'effet antihypertenseur était en bonne partie observable au cours de la première semaine de traitement, et l'effet maximal a été généralement obtenu dans un délai de 4 semaines. L'effet hypotenseur de RASILEZ HCT^{MD} s'est maintenu pendant le traitement au long cours, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique des patients. Une fois le traitement par l'aliskirène (avec ou sans HCTZ) interrompu, les valeurs de la tension artérielle sont graduellement revenues à leur point de départ au cours des 3 ou 4 semaines suivantes. Aucun signe d'effet rebond de l'hypertension n'a été relevé.

Au cours d'études de suivi à long terme (non contrôlées par placebo), l'effet de l'association aliskirène-HCTZ s'est maintenu pendant plus de 1 an.

Étude factorielle avec groupes parallèles

L'innocuité et l'efficacité de RASILEZ HCT^{MD} ont été évaluées chez des patients légèrement ou modérément hypertendus (n = 2762) au cours d'un essai factoriel à double insu contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles (15) d'une durée de 8 semaines. Les patients en question ont été désignés au hasard pour recevoir diverses combinaisons de doses d'aliskirène (75 à 300 mg) et d'HCTZ (6,25 à 25 mg), 1 fois par jour (sans adaptation à la hausse de la dose préalablement prise en monothérapie). On a ensuite suivi la variation de leur tension artérielle. L'association d'aliskirène et d'HCTZ a produit un effet additif, entraînant des réductions supplémentaires des tensions systolique et diastolique (corrigées d'après les valeurs obtenues avec le placebo) qui ont atteint, au minimum, 10-14/5-7 mm Hg aux doses de 150-300/12,5-25 mg, comparativement à 5-8/2-3 mm Hg avec l'aliskirène aux doses de 150 à 300 mg et à 6-7/2-3 mm Hg avec l'HCTZ aux doses de 12,5 à 25 mg. Les réductions de la tension artérielle observées avec l'association médicamenteuse ont été supérieures aux réductions obtenues en monothérapie, comme l'indique le Tableau 5.

Tableau 5 - Réductions de la tension artérielle mesurée en position assise, placebo non compris, obtenues lors de l'emploi combiné d'aliskirène et d'HCTZ

Aliskirène, mg	Placebo - variation moyenne	HCTZ, mg			
		0	6,25	12,5	25
0	7,5/6,9	--	3,5 ^P /2,1 ^P	6,4 ^P /3,2 ^P	6,8 ^P /2,4 ^P
75	--	1,9 /1,8 ^P	6,8 ^{pha} /3,8 ^{pha}	8,2 ^{pa} /4,2 ^{pa}	9,8 ^{pha} /4,5 ^{pha}
150	--	4,8 ^P /2 ^P	7,8 ^{pha} /3,4 ^P	10,1 ^{pha} /5 ^{pha}	12 ^{pha} /5,7 ^{pha}
300	--	8,3 ^P /3,3 ^P	--	12,3 ^{pha} /7 ^{pha}	13,7 ^{pha} /7,3 ^{pha}

^P = statistiquement significatif par rapport au placebo ($p < 0,05$)

^h = statistiquement significatif par rapport à la dose d'HCTZ employée en monothérapie ($p < 0,05$)

^a = statistiquement significatif par rapport à la dose d'aliskirène employée en monothérapie ($p < 0,05$)

Efficacité chez des patients qui ne répondaient pas bien à l'HCTZ seul

L'étude multicentrique 2333 avec groupes parallèles et répartition aléatoire a été menée à double insu pendant 8 semaines dans le but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association aliskirène-HCTZ dosée à 300/25 mg et à 150/25 mg à celles de l'HCTZ employé seul à la dose de 25 mg chez des patients atteints d'hypertension essentielle qui ne répondaient pas bien à l'HCTZ en monothérapie (tension artérielle diastolique [TAD] moyenne en position assise ≥ 90 mm Hg et < 110 mm Hg après 4 semaines de traitement par l'HCTZ à 25 mg).

Dans cette étude, la réduction de la tension artérielle moyenne tant diastolique (TAD) que systolique (TAS) en position assise a été plus grande dans les groupes ayant reçu l'association aliskirène-HCTZ aux doses de 300/25 mg et de 150/25 mg que dans le groupe traité par l'HCTZ à 25 mg en monothérapie, et la différence était statistiquement significative (Tableaux 5 et 6). Les patients ont été plus nombreux à répondre au traitement dans les groupes soumis à

l'association aliskirène-HCTZ aux doses de 300/25 mg et de 150/25 mg que dans le groupe HCTZ en monothérapie, chaque comparaison se révélant statistiquement significative (Tableau 7). À la fin de l'étude, la proportion des patients ayant réussi à maîtriser leur tension artérielle était plus élevée dans les 2 groupes traités par l'association aliskirène-HCTZ que dans le groupe HCTZ employé seul, et la différence était statistiquement significative (Tableau 8).

Tableau 6 - Variation, par rapport au départ, de la TAD moyenne en position assise Étude 2333

Groupe de traitement	N	Variation par rapport au départ, selon la MMC (écart type)		
HCTZ à 25 mg	244	- 4,80 (0,469)		
Aliskirène à 150 mg/HCTZ à 25 mg	242	- 8,52 (0,471)		
Aliskirène à 300 mg/HCTZ à 25 mg	232	- 10,73 (0,481)		
Écart par rapport aux valeurs initiales selon la MMC				
Comparaison par paire	MMC	IC à 95 %	Valeur de <i>p</i>	
Ali 150 mg/HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg	- 3,73	(- 5,02, - 2,43)	< 0,001*	
Ali 300 mg/HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg	- 5,94	(- 7,24, - 4,63)	< 0,001*	

MMC = moyenne des moindres carrés, IC = intervalle de confiance

Ali = aliskirène; HCTZ = hydrochlorothiazide

Moyennes des moindres carrés, intervalles de confiance et valeurs de *p* selon un modèle d'analyse de covariance des variables *traitement*, *région* et *valeurs initiales*

Valeurs de *p* et comparaisons entre traitements fondées sur les valeurs moyennes initiales

* portée statistique à 0,05

Tableau 7 - Variation, par rapport au départ, de la TAS moyenne en position assise Étude 2333

Groupe de traitement	N	Variation par rapport au départ, selon la MMC (écart type)		
HCTZ à 25 mg	244	- 7,06 (0,814)		
Aliskirène à 150 mg/HCTZ à 25 mg	242	- 12,93 (0,817)		
Aliskirène à 300 mg/HCTZ à 25 mg	232	- 16,69 (0,835)		
Écart par rapport aux valeurs initiales selon la MMC				
Comparaison par paire	MMC	IC à 95 %	Valeur de <i>p</i>	
Ali 150 mg/HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg	- 5,87	(- 8,11, - 3,63)	< 0,001*	
Ali 300 mg/HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg	- 9,63	(- 11,90, -7,36)	< 0,001*	

MMC = moyenne des moindres carrés, IC = intervalle de confiance

Ali = aliskirène; HCTZ = hydrochlorothiazide

Moyennes des moindres carrés, intervalles de confiance et valeurs de *p* selon un modèle d'analyse de covariance des variables *traitement*, *région* et *valeurs initiales*

Valeurs de *p* et comparaisons entre traitements fondées sur les valeurs moyennes initiales

* portée statistique à 0,05

**Tableau 8 - Tableau comparatif du nombre de patients ayant répondu à chacun des traitements
Étude 2333**

Comparaison des traitements A et B	Traitement A		Traitement B		Valeur de p
	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	
Ali 300 mg/HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg	182/232	78,45	115/244	47,13	< 0,001*
Ali 150 mg/HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg	163/242	67,36	115/244	47,13	< 0,001*

Les patients qui ont répondu au traitement sont ceux dont la TAD moyenne en position assise était < 90 mm Hg à la fin de l'étude, ou ceux ayant connu une réduction \geq 10 mm Hg par rapport aux valeurs initiales.

Valeurs de p selon un modèle de régression logistique utilisant le traitement et la région comme facteurs, et la TAD moyenne initiale en position assise comme covariable

Valeurs initiales obtenues à la semaine 0

n = nombre de patients ayant répondu au traitement

N = nombre de patients dont la TAD moyenne en position assise était connue au départ et à la fin

* portée statistique à 0,05

Ali = aliskirène; HCTZ = hydrochlorothiazide

**Tableau 9 - Tableau comparatif du nombre de patients ayant réussi à maîtriser leur tension artérielle
Étude 2333**

Comparaison des traitements A et B	Traitement A		Traitement B		Valeur de p
	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	
Ali 300 mg/HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg	135/232	58,19	63/244	25,82	< 0,001*
Ali 150 mg/HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg	118/242	48,76	63/244	25,82	< 0,001*

Les patients dont la tension artérielle est maîtrisée sont ceux dont les TAD et TAS moyennes en position assise s'établissent respectivement à < 90 mm Hg et à < 140 mm Hg.

Taux de maîtrise déterminés au moyen d'un modèle de régression logistique utilisant le traitement et la région comme facteurs, et la TAD moyenne initiale en position assise comme covariable

Valeurs initiales obtenues à la semaine 0

n = nombre de patients dont la tension artérielle a été maîtrisée

N = nombre de patients dont la TAD moyenne en position assise était connue au départ et à la fin

* portée statistique à 0,05

Ali = aliskirène; HCTZ = hydrochlorothiazide

Efficacité chez une population obèse

L'efficacité et l'innocuité de RASILEZ HCT^{MD} ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique contrôlé avec témoin actif mené auprès de 122 patients hypertendus obèses qui n'avaient pas répondu à l'HCTZ à la dose de 25 mg (TAS/TAD au départ = 149,4/96,8 mm Hg). Dans cette population, l'administration de RASILEZ HCT^{MD} a permis une réduction de la tension artérielle (/TAD) de 15,8/11,9 mm Hg, par comparaison à 15,4/11,3 mm Hg pour l'association irbesartan-HCTZ, à 13,6/10,3 mm Hg pour l'association amlodipine-HCTZ et à 8,6/7,9 mm Hg pour l'HCTZ en monothérapie. Le profil d'innocuité de RASILEZ HCT^{MD} s'apparentait à celui de l'HCTZ employé seul.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Effets de l'aliskirène chez des rats doublement transgéniques exprimant la rénine et l'angiotensinogène humains

Les rats doublement transgéniques affichent une hypertension fulminante et des lésions aux organes cibles résultant d'une surstimulation du SRA. Comme ces animaux expriment les gènes humains de la rénine et de l'angiotensinogène, ils se prêtent bien à l'évaluation des effets organoprotecteurs des inhibiteurs de la rénine humaine. Par conséquent, la capacité de l'aliskirène à prévenir les lésions rénales et cardiaques observées dans ce modèle a été mise à l'épreuve chez des rats doublement transgéniques.

Effets antihypertenseurs de l'aliskirène chez les rats doublement transgéniques

Le profil dose-réponse des effets antihypertenseurs de l'aliskirène a été défini chez des rats doublement transgéniques. Deux méthodes de surveillance directe et continue de la tension artérielle ont été utilisées chez les animaux conscients et libres de leurs mouvements : (i) la radiotélémétrie et (ii) le cathétérisme permanent de l'artère et de la veine fémorales. Dans ce dernier modèle, la veine fémorale a également fait l'objet d'un cathétérisme permanent en vue de la perfusion des agents à l'étude et du prélèvement de sang. L'aliskirène a entraîné une réduction liée à la dose de la tension artérielle moyenne (TAM) à la suite d'une seule administration par voie intraveineuse et par voie orale. Les réponses à l'administration de diverses doses d'aliskirène ont été comparées à celles obtenues pour le valsartan (un ARA) et/ou l'énalapril(at) (un inhibiteur de ECA) chez des rats doublement transgéniques. L'aliskirène administré par voie intraveineuse était d'une efficacité environ équivalente à celle du valsartan et de l'énalapril administrés par la même voie; par contre, l'aliskirène administré par voie orale s'est révélé moins efficace en raison de sa faible biodisponibilité orale par rapport aux 2 autres agents.

Effet sur l'albuminurie

L'excrétion urinaire d'albumine moyenne sur 24 heures avant la répartition aléatoire s'établissait en moyenne à $2,0 \pm 0,2$ mg/jour dans tous les groupes de rats doublement transgéniques. Cette valeur reflète une élévation significative de l'excrétion urinaire d'albumine ($p < 0,05$) comparativement aux valeurs historiques recueillies chez les rats témoins Sprague-Dawley normaux ($0,2 \pm 0,05$ mg/jour). À l'âge de 7 semaines, l'excrétion urinaire d'albumine chez les rats doublement transgéniques ayant reçu l'excipient avait augmenté à $36,4 \pm 4,6$ mg/jour. En revanche, l'albuminurie avait diminué à 9 semaines ($p < 0,05$), s'établissant à $1,6 \pm 0,6$ mg/jour et à $0,4 \pm 0,2$ mg/jour dans les groupes traités par l'aliskirène à raison de 0,3 mg/kg/jour et de 3 mg/kg/jour, respectivement.

Effet sur l'hypertrophie ventriculaire gauche

Dans le modèle de rat doublement transgénique, l'hypertrophie cardiaque et l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche ont été significativement réduites ($p < 0,05$) dans le groupe de l'aliskirène (0,3 et 3 mg/kg/jour) et dans celui du valsartan à 10 mg/kg/jour, par comparaison au groupe ayant reçu le valsartan à faible dose (1 mg/kg/jour). Les mesures effectuées à l'aide du Doppler tissulaire ont fait état d'une amélioration du quotient de remplissage diastolique précoce et tardif (Ea/Aa) dans les 2 groupes de l'aliskirène et dans le groupe du valsartan à 10 mg/kg/jour, ce qui dénote une amélioration du remplissage diastolique.

Effet sur la fibrose rénale

L'effet de l'aliskirène sur la fibrose rénale observée chez des rats doublement transgéniques a été évalué par immunomarquage avec des anticorps anti-collagène de type IV de sections de reins prélevées sur les rats doublement transgéniques participant à cette étude. Une évaluation semiquantitative a démontré que, comparativement au valsartan à 1 mg/kg/jour, les 2 doses d'aliskirène (0,3 et 3 mg/kg/jour) et le valsartan à 10 mg/kg/jour avaient supprimé l'immunomarquage pour le collagène de type IV de la capsule de Bowman et des membranes basales tubulaires.

Une inflammation rénale, mise en évidence par l'infiltration de macrophages et de lymphocytes T, est typiquement observée dans les reins des rats doublement transgéniques. L'aliskirène à 0,3 mg/kg/jour et à 3 mg/kg/jour et le valsartan à 10 mg/kg/jour ont entièrement prévenu l'accumulation rénale de ces marqueurs de l'inflammation, en inhibant vraisemblablement la formation locale (tissulaire) d'angiotensine II.

Lors d'une autre étude, des rats doublement transgéniques de 4 semaines ont été traités par l'aliskirène (3 mg/kg/jour, administrés par voie sous-cutanée à l'aide d'une mini-pompe osmotique) ou par le losartan (10 mg/kg/jour mélangés à la nourriture) durant 3 semaines. Au cours de l'évolution de l'hypertension, les rats doublement transgéniques non traités ont affiché une augmentation des marqueurs de l'inflammation dans le sérum et les reins : taux sérique de protéine C-réactive, TNF- α dans le rein et divers composants du complément, y compris le complexe d'attaque membranaire C5b-9. L'aliskirène et le losartan ont tous deux freiné l'expression de ces marqueurs de l'inflammation, comme en fait foi l'immunomarquage.

TOXICOLOGIE

Aliskirène-hydrochlorothiazide (HCTZ)

Toxicité subchronique et chronique

De façon générale, l'association aliskirène-HCTZ a été bien tolérée chez le rat. Aucune manifestation toxique susceptible de remettre en question l'emploi thérapeutique de cette association chez l'être humain n'a été observée. Les manifestations observées au cours des études de toxicité d'une durée de 2 et de 13 semaines ont été imputées à l'action pharmacologique excessive de chaque composante.

Aliskirène

Toxicité aiguë

Aucune manifestation défavorable n'a été observée aux doses de 1000 ou de 2000 mg/kg. On a conclu que le seuil de toxicité orale aiguë (DL50) de l'aliskirène chez le rat se situe au-delà de 2000 mg/kg.

Toxicité subchronique et chronique

L'exposition à l'aliskirène au degré exempt d'effet nocif observé lors des études de toxicité à doses répétées a été généralement semblable ou inférieure à celle qu'on observe chez l'être

humain à la dose de 300 mg. Les doses administrées aux rongeurs ont été limitées par l'irritation locale des voies respiratoires secondaire à l'aspiration du médicament. Chez les marmousets, une altération de la fonction rénale et des morts précoces dues à une hypotension marquée ont été les principaux effets limitant la dose durant les études de toxicité chronique, mais ces effets étaient attribuables à l'action pharmacologique attendue de l'aliskirène. Il a donc été impossible d'atteindre une exposition correspondant à de multiples fois l'exposition chez l'être humain dans le cadre des études de toxicité chez l'animal. Néanmoins, en ce qui a trait à la pertinence des résultats pour l'être humain, aucune toxicité atteignant les organes cibles n'a été relevée au cours des études de toxicité chronique durant lesquelles des doses maximales de 600 mg/kg/jour et de 50 mg/kg/jour ont été administrées à des rats et à des marmousets, ce qui correspond à des expositions systémiques selon l'ASC moyenne environ 3 et 46 fois plus élevées, respectivement, que celles qui sont observées chez l'être humain à la dose de 300 mg.

Aliskirène-hydrochlorothiazide (HCTZ)

Les études de toxicité à doses répétées menées chez le rat n'ont révélé aucune manifestation toxique pouvant proscrire l'emploi de l'association aliskirène-HCTZ chez l'être humain.

Aliskirène

Carcinogénèse

Le potentiel carcinogène de l'aliskirène a été évalué dans le cadre d'une étude de 2 ans chez le rat et d'une étude de 6 mois chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été décelé. Des altérations inflammatoires et prolifératives ont été observées dans les voies digestives inférieures des animaux des 2 espèces aux doses de 750 ou de 1500 mg/kg/jour. Ces observations ont été attribuées au potentiel d'irritation connu de l'aliskirène. Un adénome colique et un adénocarcinome cæcal, également relevés chez des rats traités à la dose de 1500 mg/kg/jour, n'étaient pas significatifs sur le plan statistique. La marge d'innocuité établie en fonction de l'exposition locale et intra-intestinale chez des êtres humains à une dose de 300 mg au cours d'une étude réalisée chez des volontaires en bonne santé s'est traduite par des concentrations fécales de 9 à 11 fois plus élevées et des concentrations dans la muqueuse rectale 6 fois plus élevées, comparativement à la dose de 250 mg/kg/jour utilisée lors de l'étude du potentiel carcinogène chez le rat. Pour ce qui est de l'exposition systémique (ASC_{0-24h}), l'administration d'une dose de 1500 mg/kg/jour chez le rat a donné lieu à des concentrations plasmatiques de 4 à 5 fois supérieures à celles obtenues à la dose maximale de 300 mg par jour recommandée chez l'être humain.

Mutagenèse

Le fumarate d'aliskirène n'a démontré aucun potentiel mutagène lors des études de mutagénicité menées in vitro (tests sur des cellules de bactéries et de mammifères) et in vivo (évaluations chez le rat).

Reproduction et tératologie

Aucune toxicité embryofœtale ni effet tératogène n'ont été observés par suite de l'administration de doses maximales de 600 mg/kg/jour et de 100 mg/kg/jour chez le rat et le lapin, dans le cadre d'études de toxicité pour la reproduction. Ces doses ont engendré des concentrations

plasmatiques de 3 à 5 fois supérieures à celles obtenues après l'administration de la dose maximale recommandée chez l'être humain (300 mg).

L'administration de doses maximales de 250 mg/kg/jour chez le rat n'a eu aucun effet sur la fertilité, ni sur le développement prénatal et postnatal, les concentrations plasmatiques s'étant révélées comparables à celles obtenues après l'administration de la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Études sur des animaux juvéniles

Des études de toxicité menées chez des rats ont indiqué qu'une exposition excessive à l'aliskirène (> 400 fois plus élevée chez des rats âgés de 8 jours que chez des rats adultes) et que la toxicité ont été causées par une expression de l'ARNm des transporteurs MDR1 intestinaux plus faible chez les rats juvéniles. Ces résultats indiquent que, chez les enfants dont l'expression des transporteurs MDR1 est faible, il existe un risque de surexposition à l'aliskirène et de toxicité associée à cette dernière (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Enfants).

Hydrochlorothiazide (HCTZ)

Les évaluations précliniques à l'appui de l'emploi de l'HCTZ chez l'être humain incluaient des épreuves de génotoxicité in vitro, des études de toxicité pour la reproduction et des études de carcinogénicité chez des rongeurs. On possède de nombreuses données cliniques sur l'HCTZ, lesquelles se reflètent dans les sections pertinentes de la présente monographie.

RÉFÉRENCES

1. Drummond W, Munger MA, Essop MR *et al.* Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 742-50.
2. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111(8):1012-8.
3. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2002; 39(1): E1-8.
4. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49 (11): 1157-63.
5. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garrelds IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46(3):569-76.
6. Weir MR, Bush C, Anderson DR *et al.* Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *Journal of the American Society of Hypertension* 2007; 1(4):264-277.
7. Wood JM, Schnell CR, Cumin F, Menard J, Webb RL. Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2005; 23(2):417-26.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr RASILEZ HCT^{MD}

comprimés d'aliskirène (sous forme de fumarate d'aliskirène) et d'hydrochlorothiazide

Veillez lire ce dépliant attentivement avant d'entreprendre votre traitement par RASILEZ HCT^{MD} et chaque fois que vous renouvellez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RASILEZ HCT^{MD}. Pour toute question au sujet de votre état de santé et de votre traitement, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien; ils pourront également vous transmettre tout nouveau renseignement à propos de RASILEZ HCT^{MD}.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

RASILEZ HCT^{MD} est un médicament qui aide à maîtriser l'hypertension artérielle (haute pression).

L'hypertension augmente le travail du cœur et des artères. Si cet état persiste durant une longue période, les vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins peuvent être endommagés, et il peut en résulter un accident vasculaire cérébral ou encore de l'insuffisance cardiaque ou rénale. L'hypertension artérielle est également associée à une augmentation du risque de crise cardiaque. En abaissant votre tension artérielle, vous réduisez du même coup le risque de souffrir de ces maladies.

Les effets de ce médicament :

RASILEZ HCT^{MD} réunit 2 médicaments en 1 seul, l'aliskirène et l'hydrochlorothiazide (HCTZ).

- L'aliskirène fait partie d'une classe de médicaments appelés *inhibiteurs directs de la rénine*. Il empêche le corps de produire de l'angiotensine II, une substance qui provoque le serrement des vaisseaux sanguins et qui fait ainsi augmenter la tension artérielle. Sous l'effet du médicament, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique, c'est-à-dire un médicament qui augmente l'émission d'urine, ce qui réduit la tension artérielle.

RASILEZ HCT^{MD} ne guérit pas l'hypertension. Il aide simplement à la maîtriser. Il est donc important que vous continuiez à prendre ce médicament régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas RASILEZ HCT^{MD} si :

- vous êtes allergique à l'aliskirène, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de cette préparation (voir ci-dessous);
- vous êtes allergique à un médicament dérivé des sulfamides; la plupart de ces produits ont un nom qui se termine en « **MIDE** ». (En cas de doute sur la nature de ces médicaments, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien);

- vous avez de la difficulté à uriner ou à produire de l'urine;
- vous souffrez de l'une de ces maladies héréditaires rares :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;
 - malabsorption du glucose et du galactose,
 étant donné que le lactose est un ingrédient non médicamenteux contenu dans RASILEZ HCT^{MD};
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir;
- vous allaitez. RASILEZ HCT^{MD} passe dans le lait maternel;
- vous avez déjà eu une grave réaction allergique appelée *œdème de Quincke* ou *œdème angio-neurotique* (enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou difficulté soudaine à respirer ou à avaler) sans cause connue, ou pendant que vous preniez de l'aliskirène ou tout autre médicament, y compris des médicaments pour abaisser la tension artérielle. Assurez-vous d'informer le médecin, l'infirmière ou le pharmacien que vous avez eu cette réaction;
- vous êtes atteint de diabète ou vous avez une maladie du rein et vous prenez déjà un médicament pour abaisser la tension artérielle (un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine [ARA] ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA]);
- vous avez déjà reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire : il s'agit d'un risque accru de réaction allergique qui est transmis d'une génération à l'autre. L'œdème peut être déclenché par divers facteurs comme une opération chirurgicale, la grippe ou une intervention dentaire
- vous souffrez d'une maladie rénale grave;
- vous n'avez pas assez de potassium ou de sodium dans le sang, ou vous avez trop de calcium ou d'acide urique dans le sang, et ce, même si vous recevez un traitement.

L'emploi de RASILEZ HCT^{MD} est réservé aux adultes. On ne doit pas l'employer chez des patients âgés de moins de 2 ans, et il n'est pas recommandé chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans. La prise de RASILEZ HCT^{MD} n'est pas recommandée chez les patients âgés de 6 à moins de 18 ans.

Les ingrédients médicinaux :

Les ingrédients médicinaux sont le fumarate d'aliskirène et l'hydrochlorothiazide.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Les comprimés RASILEZ HCT^{MD} dosés à 150/12,5 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de blé, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane (E171), hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc.

Les comprimés RASILEZ HCT^{MD} des autres teneurs renferment également :

Comprimés RASILEZ HCT^{MD} dosés à 150/25 mg et à 300/25 mg : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

Comprimés RASILEZ HCT^{MD} dosés à 300/12,5 mg : oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Les formes posologiques :

RASILEZ HCT^{MD} est offert en comprimés enrobés dosés à 150/12,5 mg, à 150/25 mg, à 300/12,5 mg et à 300/25 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions – Grossesse
RASILEZ HCT^{MD} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par RASILEZ HCT^{MD}, cessez de prendre ce médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT de prendre RASILEZ HCT^{MD} si :

- vous êtes allergique à la pénicilline;
- vous souffrez de diabète ou d'une maladie du foie ou des reins;
- vous êtes atteint de lupus ou de la goutte;
- vous êtes déshydraté ou si vous êtes pris de vomissements graves ou de diarrhée, ou si vous transpirez abondamment;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous prenez un diurétique, un médicament qui sert à augmenter la quantité d'urine produite par vos reins;
- vous prenez de la cyclosporine, un médicament utilisé pour prévenir le rejet chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe ou pour traiter certaines maladies, comme la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique, ou de l'itraconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques (causées par des champignons);
- on vous a informé que vous aviez un taux élevé de cholestérol ou de triglycérides dans le sang;
- on vous a informé que vous aviez un taux faible ou élevé de potassium (avec ou sans symptômes, tels que faiblesse musculaire, spasmes musculaires, rythme cardiaque anormal) ou de magnésium dans le sang;
- votre médecin vous a informé que vous aviez un faible taux de sodium dans le sang (avec ou sans symptômes, tels que fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions);
- on vous a informé que vous aviez un taux élevé de calcium dans le sang (avec ou sans symptômes, tels que nausées, vomissements, constipation, douleurs à l'estomac, besoin fréquent d'uriner, soif, faiblesse musculaire, contractions musculaires);
- votre médecin vous a informé que vous aviez un taux élevé d'acide urique dans le sang;
- vous prenez un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour réduire l'enflure et l'inflammation;
- vous suivez un traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- vous souffrez d'allergies ou d'asthme;
- vous avez une diarrhée grave et persistante.

L'hydrochlorothiazide contenu dans RASILEZ HCT^{MD} peut provoquer des troubles visuels soudains :

- **Myopie** : vous avez du mal à voir de loin et votre vue est brouillée.
- **Glaucome** : hausse de la pression dans les yeux, douleur aux yeux. S'il n'est pas traité, le glaucome peut causer la cécité.

Ces troubles de la vue sont reliés et peuvent se manifester de quelques heures à quelques semaines après le début du traitement par RASILEZ HCT^{MD}.

Il se peut que vous deveniez sensible aux rayons du soleil pendant votre traitement par RASILEZ HCT^{MD}. Il vaudrait donc mieux éviter de vous exposer au soleil le plus possible tant que vous ne saurez pas comment vous y réagissez.

Si vous avez des symptômes de réaction allergique, comme une enflure du visage et de la gorge principalement (signes d'œdème de Quincke), **cessez de prendre RASILEZ HCT^{MD} et communiquez immédiatement avec votre médecin.**

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie : Attendez de savoir comment vous réagissez à votre traitement par RASILEZ HCT^{MD} avant d'effectuer des tâches qui exigent de la vigilance. Il est en effet possible que vous ayez des étourdissements, une sensation ébrieuse ou que vous vous évanouissiez surtout après avoir reçu votre première dose de RASILEZ HCT^{MD} ou lorsque la dose de ce médicament est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, RASILEZ HCT^{MD} peut interagir avec d'autres médicaments. Vous devez informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien des autres médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par un autre médecin, les vitamines, les minéraux, les suppléments d'origine naturelle ou les produits utilisés en médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec RASILEZ HCT^{MD} :

- l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) utilisée pour traiter le syndrome de West;
- l'alcool, les barbituriques (somnifères) ou les narcotiques (analgésiques puissants). Ils peuvent provoquer une hypotension et des étourdissements lorsque vous vous levez après vous être couché ou assis;
- les agents anticancéreux, tels que le cyclophosphamide et le méthotrexate;
- les antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) comme le citalopram, l'escitalopram et la sertraline;
- les agents antidiabétiques, dont l'insuline et les médicaments administrés par voie orale;
- les résines fixatrices des acides biliaires (cholestyramine et colestipol) utilisées pour abaisser le taux de cholestérol;
- les suppléments de calcium ou de vitamine D;
- les corticostéroïdes utilisés dans le traitement de l'enflure et des douleurs articulaires;
- la digoxine, un médicament pour le cœur, ou autres

- glucosides digitaliques;
- les médicaments qui ralentissent ou accélèrent le transit intestinal, tels que l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, dont la carbamazépine, et le topiramate;
- les médicaments employés pour le traitement de la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide;
- le lithium, un médicament utilisé dans le traitement du trouble bipolaire;
- les relaxants des muscles squelettiques, des médicaments utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris la tubocurarine;
- le diazoxide, un médicament servant à traiter la baisse de la glycémie;
- les amines pressives, telles que la noradrénaline, des substances qui élèvent la tension artérielle;
- certains médicaments indiqués pour le traitement des infections, comme le kétoconazole, l'itraconazole, l'amphotéricine B, un antifongique et la pénicilline G;
- l'atorvastatine, un médicament utilisé pour traiter le taux élevé de cholestérol;
- les diurétiques dits *épargneurs de potassium*, les suppléments de potassium et les substituts du sel renfermant du potassium;
- l'amantadine, un médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson et de certaines maladies virales;
- les anticholinergiques, des médicaments servant à traiter diverses affections, comme les crampes gastro-intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires et la maladie de Parkinson; les anticholinergiques sont également utilisés pour l'anesthésie;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure (par ex., l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib);
- les médicaments utilisés dans les cas d'inflammation et d'ulcères (ou de reflux acide) œsophagiens, y compris la carbénoxolone;
- la cyclosporine, un médicament utilisé pour prévenir le rejet chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe ou pour traiter certaines maladies, comme la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique (plaques rouges et sèches sur la peau, accompagnées de démangeaisons);
- d'autres médicaments servant à abaisser la tension artérielle. Lorsqu'ils sont pris en association avec RASILEZ HCT^{MD}, ils peuvent causer une baisse excessive de la tension artérielle.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez RASILEZ HCT^{MD} exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Avalez les comprimés RASILEZ HCT^{MD} entiers avec un peu d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni écrasés. RASILEZ HCT^{MD} peut être pris avec ou sans aliments, mais vous devez toujours le prendre de la même façon (soit avec, soit sans aliments), et à peu près à la même heure chaque jour. Si ce médicament vous donne des brûlures d'estomac, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

Dose habituelle chez l'adulte :

Le médicament se prend 1 fois par jour. La dose habituelle est de :

- 1 comprimé RASILEZ HCT^{MD} dosé à 150/12,5 mg, ou
- 1 comprimé RASILEZ HCT^{MD} dosé à 150/25 mg, ou
- 1 comprimé RASILEZ HCT^{MD} dosé à 300/12,5 mg, ou
- 1 comprimé RASILEZ HCT^{MD} dosé à 300/25 mg. Ne modifiez pas la dose et n'interrompez pas votre traitement sans en avoir parlé à votre médecin. D'après la façon dont vous répondez au traitement, votre médecin pourrait vous suggérer de prendre une dose plus élevée ou moins élevée.

Ne dépassez pas la dose maximale 300/25 mg, 1 fois par jour.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de comprimés RASILEZ HCT^{MD}, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacie, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Communiquez le plus rapidement possible avec votre médecin si vous vous sentez sur le point de perdre connaissance ou si vous avez une sensation de vertige.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose durant la journée, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose (par exemple, si vous devez prendre votre prochaine dose dans 2 ou 3 heures), sautez la dose oubliée et revenez à votre horaire de traitement habituel. Ne doublez jamais la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Étourdissements, évanouissement et/ou sensation ébrieuse (qui peuvent être aggravés par l'alcool, les anesthésiques ou les sédatifs);
- diminution de l'appétit, nausées, vomissements, malaise abdominal, constipation;
- augmentation de la grosseur des glandes dans votre bouche;
- incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection, diminution de la libido;
- saignement sous la peau, éruption cutanée, taches rouges sur la peau, démangeaisons;
- crampes, spasmes et douleur musculaires, agitation, faiblesse;
- fièvre;
- céphalées;
- troubles du sommeil, dépression;
- picotements et engourdissements dans les doigts;
- enflure des mains, des chevilles et des pieds

L'utilisation RASILEZ HCT^{MD} peut provoquer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera de la

fréquence à laquelle vous devrez vous prêter à ce type d'analyses et veillera à en interpréter les résultats.

Si vous présentez une forme grave de l'un de ces effets indésirables, informez-en votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un professionnel de la santé
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Basse pression (hypotension) : Étourdissements, évanouissement, ou sensation ébrieuse pouvant se produire lorsque vous vous levez après vous être couché ou assis.	✓		
	Hausse ou baisse des taux de potassium dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général		✓	
Peu fréquent	Diarrhée grave		✓	
	Réaction allergique : éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, étourdissements, vomissements, douleur abdominale			✓
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires et pouls irréguliers		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un professionnel de la santé
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Affaiblissement de la fonction rénale : diminution de la quantité d'urine, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue		✓	
	Hausse de la glycémie : mictions fréquentes, soif, faim	✓	
Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		✓	
Rare	Œdème de Quincke : difficulté à respirer ou à avaler, serrement dans la poitrine, urticaire, éruption cutanée non localisée, enflure, démangeaisons		✓
	Insuffisance rénale ou insuffisance rénale aiguë : très forte diminution de la production d'urine ou absence de production d'urine		✓
	Arythmie : irrégularité du rythme cardiaque		✓
	Diminution du nombre de plaquettes : formation de bleus, saignements, fatigue et faiblesse		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un professionnel de la santé
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Inflammation des vaisseaux sanguins : éruption cutanée, taches violacées ou rouges, fièvre, démangeaisons	✓		
Inflammation du pancréas : douleur abdominale persistante qui s'aggrave en position couchée, nausées, vomissements		✓	
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux, mal de gorge ou ulcères buccaux causés par une infection		✓	
Anémie hémolytique : pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées		✓	
Détresse respiratoire, y compris pneumonite et œdème pulmonaire : difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante et essoufflement			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un professionnel de la santé
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue			
Troubles oculaires : - Myopie : difficulté soudaine à voir de loin ou vision brouillée - Glaucome : hausse de la pression dans les yeux, douleur oculaire			✓
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine de couleur foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : peau qui pèle beaucoup en particulier dans la bouche et autour des yeux			✓
Syndrome de Stevens-Johnson : ampoules sur les muqueuses, y compris celles de la bouche, des lèvres et des yeux, ou de la bouche, des paupières et des parties génitales			✓
Anémie aplasique : faiblesse, tendance à avoir des bleus et infections fréquentes		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de RASILEZ HCT^{MD}, veuillez

communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

RASILEZ HCT est une marque déposée.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver à une température n'excédant pas 30 °C; garder à l'abri de l'humidité.
- Ne pas employer RASILEZ HCT^{MD} après la date limite d'utilisation figurant sur la boîte.
- Garder le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets secondaires sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de votre état.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,
Novartis Pharma Canada inc., au :
1-800-363-8883.

Novartis Pharma Canada inc. a rédigé ce dépliant.
Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard, Dorval QC H9S 1A9

Dernière révision : 13 mai 2015