

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé jaune clair, convexe ovoïde, à bord biseauté, portant l'inscription « T2 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Rasilamlo est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine en monothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

L'effet antihypertenseur est manifeste en 1 semaine et l'effet est presque maximal après 4 semaines environ. Si la pression artérielle reste non contrôlée après 4 à 6 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg d'aliskiren/10 mg d'amlodipine. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Rasilamlo peut être utilisé en association avec d'autres antihypertenseurs à l'exception de l'utilisation en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

*Posologie chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine en monothérapie*

Rasilamlo 150 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 150 mg d'aliskiren ou 5 mg d'amlodipine en monothérapie.

Un patient présentant des effets indésirables dose-limitants sous l'un des composants en monothérapie peut prendre à la place Rasilamlo contenant une dose plus faible de ce composant pour obtenir des réductions similaires de la pression artérielle.

Une titration de la dose individuelle de chacun des deux composants peut être recommandée avant de passer à l'association fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié et conforme à la posologie indiquée ci-dessus.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG compris entre 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivement, voir rubriques 4.4 et 5.2). Rasilamlo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Insuffisance hépatique*

Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; des précautions doivent donc être prises en cas d'administration de Rasilamlo chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

#### *Personnes âgées (plus de 65 ans)*

Les données concernant l'utilisation de Rasilamlo, notamment chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises chez ces patients. La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

#### *Population pédiatrique*

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

Rasilamlo est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans pour des raisons de sécurité liées au risque de surexposition à l'aliskiren (voir rubriques 4.3, 4.4, 5.2, et 5.3).

### Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Rasilamlo doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. La prise concomitante de jus de fruits et/ou de boissons contenant des extraits de plantes (y compris des tisanes) doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à d'autres dérivés de la dihydropyridine.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).
- L'association de Rasilamlo à des médicaments contenant un IEC ou un ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).

- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.
- Enfants de la naissance à moins de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.3).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Informations générales

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

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

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

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

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

##### Insuffisance cardiaque

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

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaires pour l'aliskiren chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1).

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

##### Risque d'hypotension symptomatique

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

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

Les déplétions sodée ou volémique doivent être corrigées avant l'administration de Rasilamlo, ou sinon le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite. Chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasilamlo dans les études contrôlées à court terme, l'incidence des hypotensions a été faible (0,2 %).

### Insuffisance rénale

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

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

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

### Insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Des précautions doivent être prises en cas d'administration de Rasilamlo chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière s'impose chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

### Sténose de l'artère rénale

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

### Réactions anaphylactiques et angioédèmes

Des réactions anaphylactiques ont été observées au cours du traitement par l'aliskiren depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Comme avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, des cas d'angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

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

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

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

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

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

#### Population pédiatrique

L'aliskiren est un substrat de la *glycoprotéine P* (gp-P) et il existe un risque de surexposition à l'aliskiren chez les enfants dont le système de transport des médicaments par la gp-P est immature. Il est impossible de déterminer l'âge à partir duquel le système de transport est mature (voir rubriques 5.2 et 5.3). Par conséquent, Rasilamlo est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

Les données de sécurité issues d'une étude pharmacocinétique du traitement par l'aliskiren menée chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 ans à moins de 18 ans sont limitées (voir rubriques 4.8 et 5.2).

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

#### Informations sur les interactions de Rasilamlo

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Rasilamlo et d'autres médicaments. Par conséquent, les informations concernant les interactions connues avec d'autres médicaments pour chacune des substances actives sont présentées dans cette rubrique.

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'aliskiren et d'amlodipine n'entraîne pas de modifications significatives de l'exposition pharmacocinétique (ASC) à l'état d'équilibre et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de chaque composant.

#### Informations sur les interactions de l'aliskiren

##### *Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)*

##### *- Inhibiteurs puissants de la gp-P*

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

#### *Association déconseillée (voir rubrique 4.2)*

##### *- Jus de fruits et boissons contenant des extraits de plantes*

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

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

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

#### *Associations faisant l'objet de précautions d'emploi*

##### *- Interactions avec la gp-P*

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

##### *- Inhibiteurs modérés de la gp-P*

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télithromycine, érythromycine, amiodarone).

##### *- Médicaments agissant sur la kaliémie*

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

#### *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

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

#### *- Furosémide et torasémide*

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

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

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

#### *- Warfarine*

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

#### *- Interactions avec les aliments*

Il a été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren (voir rubrique 4.2). Les données cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet additif des différents types d'aliments et/ou de boissons, cependant la possibilité d'une diminution de la biodisponibilité de l'aliskiren due à cet effet additif n'a pas été étudiée et par conséquent ne peut être exclue. La prise concomitante de l'aliskiren avec du jus de fruits ou des boissons contenant des extraits de plantes, y compris des tisanes, doit être évitée.

### *Absence d'interaction*

- Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren incluent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction n'a été identifiée.
- L'administration concomitante d'aliskiren avec la metformine ( $\downarrow$  28 %), l'amlodipine ( $\uparrow$  29 %) ou la cimétidine ( $\uparrow$  19 %) a conduit à des modifications de la  $C_{\max}$  ou de l'ASC de l'aliskiren entre 20 % et 30 %. En cas d'administration avec l'atorvastatine, les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la  $C_{\max}$  de l'aliskiren ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de l'aliskiren n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la metformine ou de l'amlodipine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'aliskiren ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.
- Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par l'aliskiren.

### *Interactions avec le CYP450*

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

### *Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles*

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

### *Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)*

Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir interaction avec le jus de fruits).

## Informations sur les interactions de l'amlodipine

### Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

#### *Associations nécessitant des précautions d'emploi*

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

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

#### *Inducteurs du CYP3A4*

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

- *Jus de pamplemousse*

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

- *Dantrolène (perfusion)*

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

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

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

*Absence d'interaction*

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

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

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. L'aliskiren n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme pour tout médicament agissant directement sur le SRAA, aliskiren ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

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

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

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

### Allaitement

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

Les données concernant l'excrétion de l'aliskiren et de l'amlodipine dans le lait humain ou animal étant insuffisantes/limitées, un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'utilisation de Rasilamlo pendant l'allaitement n'est donc pas recommandée.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Rasilamlo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

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

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

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

L'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de Rasilamlo.

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

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

Les effets indésirables les plus fréquents avec Rasilamlo sont une hypotension et des œdèmes périphériques. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Rasilamlo (aliskiren et amlodipine) et inclus dans le tableau des effets indésirables peuvent survenir avec Rasilamlo.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables observés avec Rasilamlo ou avec l'un ou l'autre des deux composants en monothérapie sont inclus dans le tableau ci-dessous. Pour les effets indésirables observés avec plus d'un composant d'une association fixe, la fréquence la plus élevée est listée dans le tableau ci-dessous.

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très rare	Leucopénie <sup>am</sup> , thrombopénie <sup>am</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Rare	Réactions anaphylactiques <sup>a</sup> , réactions d'hypersensibilité <sup>a</sup>
Très rare	Réactions allergiques <sup>am</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très rare	Hyperglycémie <sup>am</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent	Insomnie <sup>am</sup> , changements d'humeur (y compris anxiété) <sup>am</sup> , dépression <sup>am</sup>
Rare	Confusion <sup>am</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Somnolence <sup>am</sup> , céphalées (notamment au début du traitement) <sup>am</sup>
Peu fréquent	Tremblements <sup>am</sup> , dysgueusie <sup>am</sup> , syncope <sup>am</sup> , hypoesthésie <sup>am</sup> , paresthésie <sup>am</sup>
Très rare	Hypertonie <sup>am</sup> , neuropathie périphérique <sup>am</sup>
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent	Troubles de la vision (y compris diplopie) <sup>am</sup>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Acouphènes <sup>am</sup>
Fréquence indéterminée	Vertiges <sup>a</sup>
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent	Sensation vertigineuse <sup>a,am</sup> , palpitations <sup>a,am</sup> , œdèmes périphériques <sup>c,a,am*</sup>
Très rare	Infarctus du myocarde <sup>am</sup> , arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) <sup>am</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Bouffées de chaleur <sup>am</sup> , hypotension <sup>c,a,am</sup>
Très rare	Vascularite <sup>am</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Dyspnéea <sup>a,am</sup> , rhinite <sup>am</sup> , toux <sup>a,am</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Diarrhées <sup>a</sup> , douleurs abdominales <sup>am</sup> , nausées <sup>a,am</sup>
Peu fréquent	Vomissements <sup>a,am</sup> , dyspepsie <sup>am</sup> , modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation) <sup>am</sup> , sécheresse de la bouche <sup>am</sup>
Très rare	Pancréatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , hyperplasie gingivale <sup>am</sup>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Très rare	Hépatite <sup>a,am</sup> , ictère <sup>a,am</sup> , augmentation du taux d'enzymes hépatiques (principalement en rapport avec avec une cholestase) <sup>am</sup>
Fréquence indéterminée	Trouble hépatique <sup>a,**</sup> , insuffisance hépatique <sup>a,***</sup>

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent	Réactions cutanées graves, y compris syndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup> , nécrolyse épidermique toxique (NET) <sup>a</sup> , réactions au niveau de la muqueuse buccale <sup>a</sup> , éruption cutanée <sup>a,am</sup> , prurit <sup>a,am</sup> , urticaire <sup>a,am</sup> , alopecie <sup>am</sup> , purpura <sup>am</sup> , coloration anormale de la peau <sup>am</sup> , hyperhidrose <sup>am</sup> , exanthème <sup>am</sup>
Rare	Angioœdèmes <sup>a</sup> , érythème <sup>a</sup>
Très rare	Erythème polymorphe <sup>am</sup> , dermatite exfoliatrice <sup>am</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>am</sup> , œdème de Quincke <sup>am</sup> , photosensibilité <sup>am</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Arthralgie <sup>a,am</sup> , gonflement des chevilles <sup>am</sup>
Peu fréquent	Myalgie <sup>am</sup> , crampes musculaires <sup>am</sup> , douleurs du dos <sup>am</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë <sup>a</sup> , altération de la fonction rénale <sup>a</sup> , troubles mictionnels <sup>am</sup> , nycturie <sup>am</sup> , fréquence mictionnelle accrue <sup>am</sup>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Peu fréquent	Impuissance <sup>am</sup> , gynécomastie <sup>am</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	Fatigue <sup>am</sup>
Peu fréquent	Douleurs thoraciques <sup>am</sup> , asthénie <sup>am</sup> , douleurs <sup>am</sup> , malaise <sup>am</sup>
<b>Investigations</b>	
Fréquent	Hyperkaliémie <sup>a</sup>
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques <sup>a</sup> , prise de poids <sup>am</sup> , perte de poids <sup>am</sup>
Rare	Diminution de l'hémoglobine <sup>a</sup> , diminution de l'hématocrite <sup>a</sup> , augmentation de la créatinine sanguine <sup>a</sup>
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Effet indésirable observé avec Rasilamlo ;

<sup>a</sup> Effet indésirable observé avec l'aliskiren en monothérapie ;

<sup>am</sup> Effet indésirable observé avec l'amlodipine en monothérapie ;

\* L'œdème périphérique est un effet indésirable dose-dépendant connu de l'amlodipine et des cas ont également été rapportés avec l'aliskiren au cours de la commercialisation. L'effet indésirable de Rasilamlo le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques a été un œdème périphérique, survenant à une fréquence inférieure ou égale à celle observée avec des doses correspondantes d'amlodipine, mais supérieure à celle rapportée avec l'aliskiren ;

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

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

#### Informations supplémentaires sur chacun des composants

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

#### Aliskiren

Description d'effets indésirables sélectionnés :

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Investigations*

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

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

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

#### *Population pédiatrique*

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

#### *Amlodipine*

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Il n'existe pas de données concernant un surdosage avec Rasilamlo. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage par Rasilamlo, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren et de l'amlodipine.

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

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

### Traitement

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

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

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

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

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de la rénine. Code ATC : C09XA53

Rasilamlo associe deux composés antihypertenseurs possédant des mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine et l'amlodipine à la classe des inhibiteurs calciques.

## Rasilamlo

L'utilisation de l'association d'aliskiren et d'amlodipine découle des actions de ces deux médicaments sur des systèmes différents mais complémentaires qui régulent la pression artérielle. Les inhibiteurs calciques agissent pour inhiber l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, ce qui empêche la contraction des cellules musculaires lisses et la vasoconstriction. Les inhibiteurs de la rénine inhibent l'activité enzymatique de la rénine et bloquent ainsi la formation de l'angiotensine II, la principale molécule effectrice du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'angiotensine II provoque une vasoconstriction et une réabsorption du sodium et de l'eau. Par conséquent, l'amlodipine inhibe directement la vasoconstriction et diminue la résistance vasculaire, tandis que l'aliskiren, en contrôlant la formation d'angiotensine II, peut également inhiber la vasoconstriction mais déplace de plus l'équilibre hydro-sodé vers les niveaux nécessaires pour les conditions normotensives. L'action combinée de l'aliskiren et de l'amlodipine sur ces deux facteurs régulant la pression artérielle centrale (vasoconstriction et effets hypertenseurs induits par le SRAA) entraîne des effets antihypertenseurs plus efficaces que ceux qui sont observés avec une monothérapie.

Rasilamlo a été étudié dans plusieurs études contrôlées contre comparateur actif et contre placebo et dans des études à long terme ayant inclus au total 5 570 patients présentant une hypertension légère à modérée (pression artérielle diastolique de 90 à 109 mmHg).

Chez les patients hypertendus non contrôlés par les composants en monothérapie, l'administration de Rasilamlo une fois par jour a permis des réductions dose-dépendantes cliniquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique.

Lorsqu'il est administré à des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine, Rasilamlo induit des réductions de la pression artérielle plus importantes que les composants en monothérapie après une semaine de traitement et un effet quasi maximal est obtenu au bout de quatre semaines de traitement.

Dans une étude chez 820 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 300 mg d'aliskiren, l'association d'aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg a induit des réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 18,0/13,1 mmHg, qui ont été significativement plus importantes qu'avec 300 mg d'aliskiren en monothérapie. L'association à la dose de 300 mg/5 mg a également entraîné une réduction de la pression artérielle statistiquement significativement plus importante que 300 mg d'aliskiren en monothérapie. Dans un sous-groupe de 584 patients, l'association d'aliskiren/amlodipine a induit des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 7,9/4,8 mmHg et 11,7/7,7 mmHg pour des doses de 300/5 mg et 300/10 mg respectivement, par rapport à 300 mg d'aliskiren (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence de pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 10$  mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale).

Dans une étude chez 847 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 10 mg d'amlodipine, l'association d'aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg et 300 mg/10 mg a induit des réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 11,0/9,0 mmHg et 14,4/11,0 mmHg respectivement, qui ont été statistiquement plus importantes qu'avec 10 mg d'amlodipine en monothérapie. Dans un sous-groupe de 549 patients, l'association d'aliskiren/amlodipine a induit des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 4,0/2,2 mmHg et 7,6/4,7 mmHg pour des doses de 150/10 mg et 300/10 mg respectivement, par rapport à 10 mg d'amlodipine (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence de PAS  $\geq 10$  mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale).

Dans une étude chez 545 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment à 5 mg d'amlodipine, l'association d'aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg a induit une réduction de la pression artérielle plus importante que pour les patients restant sous 5 mg d'amlodipine.

Dans une étude en plan factoriel de 8 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, ayant randomisée 1 688 patients, présentant une hypertension légère à modérée, le traitement par Rasilamlo à des doses allant de 150 mg/5 mg à 300 mg/10 mg a permis des réductions moyennes dose-dépendantes de la pression artérielle (systolique/diastolique) cliniquement significatives se situant entre 20,6/14,0 mmHg et 23,9/16,5 mmHg respectivement, comparées à 15,4/10,2 mmHg avec 300 mg d'aliskiren, 21,0/13,8 mmHg avec 10 mg d'amlodipine et 6,8/5,4 mmHg avec le placebo dans une population de patients avec une pression artérielle moyenne à l'état basal de 157,3/99,7 mmHg. Elles étaient statistiquement significatives par rapport au placebo et à l'aliskiren pour toutes les doses. Avec l'association, les réductions de pression artérielle ont été maintenues pendant la totalité de l'intervalle de dose de 24-heures. Dans un sous-groupe de 1 069 patients, Rasilamlo a induit des réductions moyennes de pression artérielle (systolique/diastolique) situées entre 20,6/13,6 mmHg et 24,2/17,3 mmHg (le sous groupe de patients sans résultats aberrants, définis comme une PAS  $\geq$  10 mmHg à valeur initiale ou à la valeur finale).

La sécurité d'emploi de Rasilamlo a été évaluée dans des études d'une durée allant jusqu'à un an.

Les effets de Rasilamlo sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toute cause ainsi que sur la morbidité cardiovasculaire et l'atteinte des organes cibles ne sont actuellement pas connus.

Rasilamlo a été administré à plus de 2 800 patients dans les études cliniques achevées, dont 372 patients traités pendant un an ou plus. Le traitement par Rasilamlo à des doses allant jusqu'à 300 mg/10 mg a entraîné une incidence globale d'événements indésirables similaire aux composants en monothérapie. Il n'a pas été observé de corrélation entre l'incidence d'événements indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables nouveaux apparus spécifiquement avec Rasilamlo, en plus de ceux connus pour être associés à chaque monothérapie. Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo menée chez 1 688 patients présentant une hypertension légère à modérée, les taux d'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable clinique ont été de 1,7 % chez les patients traités par Rasilamlo *versus* 1,5 % chez les patients recevant le placebo.

### Aliskiren

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

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

### *Hypertension*

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

Des études réalisées avec l'aliskiren utilisé en monothérapie ont montré des effets antihypertenseurs comparables à ceux d'autres classes de médicaments antihypertenseurs, dont les IEC et les ARAII. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), 300 mg d'aliskiren abaisse la pression artérielle systolique/diastolique de 17,0/12,3 mmHg en comparaison à 14,4/10,5 mmHg pour l'HCTZ 25 mg après 12 semaines de traitement.

Des études sont disponibles en association avec l'aliskiren associé à l'hydrochlorothiazide (diurétique) et à l'aténolol (bêtabloquant). Ces associations étaient bien tolérées. L'aliskiren a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide.

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

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus ( $\geq 65$  ans) et chez des patients très âgés (30 %  $\geq 75$  ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés.

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

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

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

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

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

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

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

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

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

#### *Electrophysiologie cardiaque*

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

### Amlodipine

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque*

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

#### *Utilisation chez les patients hypertendus*

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

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

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

### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Aliskiren

#### *Absorption*

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

#### *Transporteurs*

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

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation et élimination*

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren s'élimine principalement dans les selles sous forme inchangée (78 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

### *Linéarité*

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

### *Population pédiatrique*

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

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

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

### Amlodipine

#### *Absorption*

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

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation et élimination*

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

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

### *Linéarité*

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

### Aliskiren/amlodipine

Après administration orale de Rasilamlo, la concentration plasmatique maximale moyenne est atteinte en 3 heures pour l'aliskiren et 8 heures pour l'amlodipine. Après administration à jeun, la vitesse et l'ampleur de l'absorption de Rasilamlo sont similaires à celles de l'aliskiren et de l'amlodipine administrés en monothérapie. Aucune étude de bioéquivalence avec prise de repas légers n'a été menée avec Rasilamlo.

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

### Caractéristiques des patients

#### *Aliskiren*

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

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

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale. Suite à une administration quotidienne en prise unique chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale, l'ASC relative et la  $C_{max}$  de l'aliskiren à l'état d'équilibre ont été de 0,8 à 2 fois plus élevées par rapport aux taux observés chez des sujets sains. Cependant, ces modifications n'étaient pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie initiale d'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'aliskiren n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

#### *Amlodipine*

Le temps d'obtention des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les patients jeunes. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive étaient conformes aux attentes pour le groupe d'âge des patients dans cette étude (voir rubrique 4.4).

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

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

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

#### Aliskiren

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, les marges de sécurité obtenues chez l'homme lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains à la dose de 300 mg ont été considérées comme convenables avec un facteur 9 à 11 pour les concentrations fécales ou un facteur 6 pour les concentrations au niveau des muqueuses, par rapport à l'étude de carcinogénicité réalisée chez le rat à 250 mg/kg/jour.

Lors d'études de mutagénicité réalisées *in vitro* et *in vivo*, l'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène. Les essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

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

Les études de pharmacologie de sécurité n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

#### Études chez l'animal juvénile

Une étude de toxicité à doses répétées a été menée chez des rats juvéniles âgés de 8 jours pendant 4 semaines, durant lesquelles des doses de 30, 100 ou 300 mg/kg/jour d'aliskiren leur ont été administrées. Une forte mortalité aiguë (quelques heures après) et une morbidité sévère ont été observées à 100 et 300 mg/kg/jour (2,3 et 6,8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH] exprimée en mg/m<sup>2</sup> et administrée à un patient adulte de 60 kg) sans avoir pu identifier la cause de la mort et sans signes ou symptômes avant-coureurs. Le ratio de la dose létale de 100 mg/kg/jour et de la dose maximale sans effet nocif observé (DMSENO) de 30 mg/kg/jour est plus faible que prévu.

Une autre étude de toxicité à doses répétées a été menée chez des rats juvéniles âgés de 14 jours pendant 8 semaines, durant lesquelles des doses de 30, 100 ou 300 mg/kg/jour d'aliskiren leur ont été administrées. Une mortalité différée a été observée à 300 mg/kg/jour (8,5 fois la DMRH exprimée en mg/m<sup>2</sup> et administrée à un patient adulte de 60 kg) sans avoir pu identifier la cause de la mort.

Parmi les rats juvéniles ayant survécu, aucun effet n'a été observé sur le comportement et la capacité de reproduction.

L'exposition plasmatique à l'aliskiren (ASC) observée chez les rats âgés de 8 jours était presque 4 fois plus élevée que celle observée chez les rats âgés de 14 jours à la dose de 100 mg/kg/jour. L'exposition plasmatique à l'aliskiren observée chez les rats âgés de 14 jours était 85 à 387 fois plus élevée que celle observée chez des rats adultes âgés de 64 jours.

Une étude avec administration d'une dose unique a été réalisée chez des rats juvéniles âgés de 14, 21, 24, 28, 31 et 36 jours. Aucune mortalité ni toxicité significative n'a été observée. L'exposition plasmatique était environ 100 fois plus élevée chez les rats âgés de 14 jours et 3 fois plus élevée chez les rats âgés de 21 jours par rapport aux rats adultes.

Une étude mécaniste a été réalisée afin d'étudier la relation entre l'âge, l'exposition à l'aliskiren et l'expression ainsi que la maturation de MDR1 et d'OATP2 chez le rat. Les résultats ont montré que les effets de l'exposition à l'aliskiren sur le développement étaient corrélés à l'ontogénie des transporteurs ainsi qu'à leur maturation dans le jéjunum, le foie, le rein et le cerveau.

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été évaluée chez des rats âgés de 8 à 28 jours après administration par voie intraveineuse de 3 mg/kg d'aliskiren. La clairance de l'aliskiren augmentait avec l'âge. La clairance des rats âgés de 8 et 14 jours était similaire, mais ne représentait que 23 % environ de la clairance observée chez les rats âgés de 21 jours et 16 % de celle observée chez les rats âgés de 28 jours.

Ces études indiquent que l'exposition excessive à l'aliskiren (> 400 fois plus élevée chez les rats âgés de 8 jours par rapport aux rats adultes) et la forte toxicité aiguë observées chez les rats juvéniles sont dues à l'immaturation de MDR1, ce qui laisse penser qu'il existe un risque de surexposition à l'aliskiren chez les enfants dont les transporteurs MDR1 sont immatures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

### Amlodipine

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

#### *Reprotoxicité*

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

#### *Altération de la fécondité*

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois\* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoaires matures et de cellules de Sertoli.

### *Pouvoirs cancérigène et mutagène*

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

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

\* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

### Rasilamlo

Les données de sécurité préclinique ont montré que l'association d'aliskiren et d'amlodipine était bien tolérée chez le rat. Les résultats des études de toxicité par voie orale de 2 et 13 semaines chez le rat correspondaient à ceux observés avec l'aliskiren et l'amlodipine lorsque les deux substances actives sont administrées en monothérapie. Il n'a pas été observé de nouvelles toxicités ou d'augmentation de la sévérité des toxicités associées à chaque composant.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Povidone  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre

#### Pelliculage

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Plaquettes thermoformées PVC/PCTFE – Alu :  
18 mois

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

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :  
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56, 98 comprimés  
Conditionnement multiple contenant 280 comprimés (20 boîtes de 14)

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

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :  
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56 comprimés  
Conditionnement multiple contenant 98 comprimés (2 boîtes de 49) et 280 comprimés (20 boîtes de  
14)

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/001-014

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

Date de première autorisation : 14 avril 2011  
Date de dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé jaune, convexe ovoïde, à bord biseauté, portant l'inscription « T7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Rasilamlo est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine en monothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

L'effet antihypertenseur est manifeste en 1 semaine et l'effet est presque maximal après 4 semaines environ. Si la pression artérielle reste non contrôlée après 4 à 6 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg d'aliskiren/10 mg d'amlodipine. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Rasilamlo peut être utilisé en association avec d'autres antihypertenseurs à l'exception de l'utilisation en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

*Posologie chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine en monothérapie*

Rasilamlo 150 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 10 mg d'amlodipine en monothérapie ou par Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Un patient présentant des effets indésirables dose-limitants sous l'un des composants en monothérapie peut prendre à la place Rasilamlo contenant une dose plus faible de ce composant pour obtenir des réductions similaires de la pression artérielle.

Une titration de la dose individuelle de chacun des deux composants peut être recommandée avant de passer à l'association fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié et conforme à la posologie indiquée ci-dessus.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG compris entre 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivement, voir rubriques 4.4 et 5.2). Rasilamlo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Insuffisance hépatique*

Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; des précautions doivent donc être prises en cas d'administration de Rasilamlo chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

#### *Personnes âgées (plus de 65 ans)*

Les données concernant l'utilisation de Rasilamlo, notamment chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises chez ces patients. La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

#### *Population pédiatrique*

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

Rasilamlo est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans pour des raisons de sécurité liées au risque de surexposition à l'aliskiren (voir rubriques 4.3, 4.4, 5.2, et 5.3).

### Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Rasilamlo doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. La prise concomitante de jus de fruits et/ou de boissons contenant des extraits de plantes (y compris des tisanes) doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à d'autres dérivés de la dihydropyridine.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).
- L'association de Rasilamlo à des médicaments contenant un IEC ou un ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).

- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.
- Enfants de la naissance à moins de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.3).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Informations générales

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

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

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

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

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

##### Insuffisance cardiaque

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

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaires pour l'aliskiren chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1).

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

##### Risque d'hypotension symptomatique

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

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

Les déplétions sodée ou volémique doivent être corrigées avant l'administration de Rasilamlo, ou sinon le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite. Chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasilamlo dans les études contrôlées à court terme, l'incidence des hypotensions a été faible (0,2 %).

### Insuffisance rénale

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

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

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

### Insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Des précautions doivent être prises en cas d'administration de Rasilamlo chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière s'impose chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

### Sténose de l'artère rénale

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

### Réactions anaphylactiques et angioédèmes

Des réactions anaphylactiques ont été observées au cours du traitement par l'aliskiren depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Comme avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, des cas d'angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

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

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

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

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

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

#### Population pédiatrique

L'aliskiren est un substrat de la *glycoprotéine P* (gp-P) et il existe un risque de surexposition à l'aliskiren chez les enfants dont le système de transport des médicaments par la gp-P est immature. Il est impossible de déterminer l'âge à partir duquel le système de transport est mature (voir rubriques 5.2 et 5.3). Par conséquent, Rasilamlo est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

Les données de sécurité issues d'une étude pharmacocinétique du traitement par l'aliskiren menée chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 ans à moins de 18 ans sont limitées (voir rubriques 4.8 et 5.2).

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

#### Informations sur les interactions de Rasilamlo

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Rasilamlo et d'autres médicaments. Par conséquent, les informations concernant les interactions connues avec d'autres médicaments pour chacune des substances actives sont présentées dans cette rubrique.

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'aliskiren et d'amlodipine n'entraîne pas de modifications significatives de l'exposition pharmacocinétique (ASC) à l'état d'équilibre et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de chaque composant.

#### Informations sur les interactions de l'aliskiren

##### *Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)*

##### *- Inhibiteurs puissants de la gp-P*

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

*Association déconseillée (voir rubrique 4.2)*

- *Jus de fruits et boissons contenant des extraits de plantes*

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

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

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

*Associations faisant l'objet de précautions d'emploi*

- *Interactions avec la gp-P*

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

- *Inhibiteurs modérés de la gp-P*

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télichromycine, érythromycine, amiodarone).

- *Médicaments agissant sur la kaliémie*

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

- *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

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

- *Furosémide et torasémide*

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

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

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

- *Warfarine*

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

- *Interactions avec les aliments*

Il a été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren (voir rubrique 4.2). Les données cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet additif des différents types d'aliments et/ou de boissons, cependant la possibilité d'une diminution de la biodisponibilité de l'aliskiren due à cet effet additif n'a pas été étudiée et par conséquent ne peut être exclue. La prise concomitante de l'aliskiren avec du jus de fruits ou des boissons contenant des extraits de plantes, y compris des tisanes, doit être évitée.

### *Absence d'interaction*

- Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren incluent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction n'a été identifiée.
- L'administration concomitante d'aliskiren avec la metformine ( $\downarrow$  28 %), l'amlodipine ( $\uparrow$  29 %) ou la cimétidine ( $\uparrow$  19 %) a conduit à des modifications de la  $C_{\max}$  ou de l'ASC de l'aliskiren entre 20 % et 30 %. En cas d'administration avec l'atorvastatine, les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la  $C_{\max}$  de l'aliskiren ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de l'aliskiren n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la metformine ou de l'amlodipine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'aliskiren ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.
- Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par l'aliskiren.

### *Interactions avec le CYP450*

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

### *Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles*

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

### *Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)*

Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir interaction avec le jus de fruits).

## Informations sur les interactions de l'amlodipine

### Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

#### *Associations nécessitant des précautions d'emploi*

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

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

#### *Inducteurs du CYP3A4*

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

- *Jus de pamplemousse*

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

- *Dantrolène (perfusion)*

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

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

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

*Absence d'interaction*

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

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

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. L'aliskiren n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme pour tout médicament agissant directement sur le SRAA, aliskiren ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

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

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

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

### Allaitement

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

Les données concernant l'excrétion de l'aliskiren et de l'amlodipine dans le lait humain ou animal étant insuffisantes/limitées, un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'utilisation de Rasilamlo pendant l'allaitement n'est donc pas recommandée.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Rasilamlo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

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

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

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

L'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de Rasilamlo.

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

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

Les effets indésirables les plus fréquents avec Rasilamlo sont une hypotension et des œdèmes périphériques. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Rasilamlo (aliskiren et amlodipine) et inclus dans le tableau des effets indésirables peuvent survenir avec Rasilamlo.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables observés avec Rasilamlo ou avec l'un ou l'autre des deux composants en monothérapie sont inclus dans le tableau ci-dessous. Pour les effets indésirables observés avec plus d'un composant d'une association fixe, la fréquence la plus élevée est listée dans le tableau ci-dessous.

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très rare	Leucopénie <sup>am</sup> , thrombopénie <sup>am</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Rare	Réactions anaphylactiques <sup>a</sup> , réactions d'hypersensibilité <sup>a</sup>
Très rare	Réactions allergiques <sup>am</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très rare	Hyperglycémie <sup>am</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent	Insomnie <sup>am</sup> , changements d'humeur (y compris anxiété) <sup>am</sup> , dépression <sup>am</sup>
Rare	Confusion <sup>am</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Somnolence <sup>am</sup> , céphalées (notamment au début du traitement) <sup>am</sup>
Peu fréquent	Tremblements <sup>am</sup> , dysgueusie <sup>am</sup> , syncope <sup>am</sup> , hypoesthésie <sup>am</sup> , paresthésie <sup>am</sup>
Très rare	Hypertonie <sup>am</sup> , neuropathie périphérique <sup>am</sup>
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent	Troubles de la vision (y compris diplopie) <sup>am</sup>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Acouphènes <sup>am</sup>
Fréquence indéterminée	Vertiges <sup>a</sup>
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent	Sensation vertigineuse <sup>a,am</sup> , palpitations <sup>a,am</sup> , œdèmes périphériques <sup>c,a,am*</sup>
Très rare	Infarctus du myocarde <sup>am</sup> , arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) <sup>am</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Bouffées de chaleur <sup>am</sup> , hypotension <sup>c,a,am</sup>
Très rare	Vascularite <sup>am</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Dyspnée <sup>a,am</sup> , rhinite <sup>am</sup> , toux <sup>a,am</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Diarrhées <sup>a</sup> , douleurs abdominales <sup>am</sup> , nausées <sup>a,am</sup>
Peu fréquent	Vomissements <sup>a,am</sup> , dyspepsie <sup>am</sup> , modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation) <sup>am</sup> , sécheresse de la bouche <sup>am</sup>
Très rare	Pancréatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , hyperplasie gingivale <sup>am</sup>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Très rare	Hépatite <sup>a,am</sup> , ictère <sup>a,am</sup> , augmentation du taux d'enzymes hépatiques (principalement en rapport avec avec une cholestase) <sup>am</sup>
Fréquence indéterminée	Trouble hépatique <sup>a,**</sup> , insuffisance hépatique <sup>a,***</sup>

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent	Réactions cutanées graves, y compris syndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup> , nécrolyse épidermique toxique (NET) <sup>a</sup> , réactions au niveau de la muqueuse buccale <sup>a</sup> , éruption cutanée <sup>a,am</sup> , prurit <sup>a,am</sup> , urticaire <sup>a,am</sup> , alopecie <sup>am</sup> , purpura <sup>am</sup> , coloration anormale de la peau <sup>am</sup> , hyperhidrose <sup>am</sup> , exanthème <sup>am</sup>
Rare	Angioœdèmes <sup>a</sup> , érythème <sup>a</sup>
Très rare	Erythème polymorphe <sup>am</sup> , dermatite exfoliatrice <sup>am</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>am</sup> , œdème de Quincke <sup>am</sup> , photosensibilité <sup>am</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Arthralgie <sup>a,am</sup> , gonflement des chevilles <sup>am</sup>
Peu fréquent	Myalgie <sup>am</sup> , crampes musculaires <sup>am</sup> , douleurs du dos <sup>am</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë <sup>a</sup> , altération de la fonction rénale <sup>a</sup> , troubles mictionnels <sup>am</sup> , nycturie <sup>am</sup> , fréquence mictionnelle accrue <sup>am</sup>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Peu fréquent	Impuissance <sup>am</sup> , gynécomastie <sup>am</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	Fatigue <sup>am</sup>
Peu fréquent	Douleurs thoraciques <sup>am</sup> , asthénie <sup>am</sup> , douleurs <sup>am</sup> , malaise <sup>am</sup>
<b>Investigations</b>	
Fréquent	Hyperkaliémie <sup>a</sup>
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques <sup>a</sup> , prise de poids <sup>am</sup> , perte de poids <sup>am</sup>
Rare	Diminution de l'hémoglobine <sup>a</sup> , diminution de l'hématocrite <sup>a</sup> , augmentation de la créatinine sanguine <sup>a</sup>
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Effet indésirable observé avec Rasilamlo ;

<sup>a</sup> Effet indésirable observé avec l'aliskiren en monothérapie ;

<sup>am</sup> Effet indésirable observé avec l'amlodipine en monothérapie ;

\* L'œdème périphérique est un effet indésirable dose-dépendant connu de l'amlodipine et des cas ont également été rapportés avec l'aliskiren au cours de la commercialisation. L'effet indésirable de Rasilamlo le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques a été un œdème périphérique, survenant à une fréquence inférieure ou égale à celle observée avec des doses correspondantes d'amlodipine, mais supérieure à celle rapportée avec l'aliskiren ;

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

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

#### Informations supplémentaires sur chacun des composants

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

#### Aliskiren

Description d'effets indésirables sélectionnés :

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Investigations*

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

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

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

#### *Population pédiatrique*

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

#### *Amlodipine*

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Il n'existe pas de données concernant un surdosage avec Rasilamlo. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage par Rasilamlo, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren et de l'amlodipine.

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

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

### Traitement

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

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

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

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

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de la rénine. Code ATC : C09XA53

Rasilamlo associe deux composés antihypertenseurs possédant des mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine et l'amlodipine à la classe des inhibiteurs calciques.

## Rasilamlo

L'utilisation de l'association d'aliskiren et d'amlodipine découle des actions de ces deux médicaments sur des systèmes différents mais complémentaires qui régulent la pression artérielle. Les inhibiteurs calciques agissent pour inhiber l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, ce qui empêche la contraction des cellules musculaires lisses et la vasoconstriction. Les inhibiteurs de la rénine inhibent l'activité enzymatique de la rénine et bloquent ainsi la formation de l'angiotensine II, la principale molécule effectrice du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'angiotensine II provoque une vasoconstriction et une réabsorption du sodium et de l'eau. Par conséquent, l'amlodipine inhibe directement la vasoconstriction et diminue la résistance vasculaire, tandis que l'aliskiren, en contrôlant la formation d'angiotensine II, peut également inhiber la vasoconstriction mais déplace de plus l'équilibre hydro-sodé vers les niveaux nécessaires pour les conditions normotensives. L'action combinée de l'aliskiren et de l'amlodipine sur ces deux facteurs régulant la pression artérielle centrale (vasoconstriction et effets hypertenseurs induits par le SRAA) entraîne des effets antihypertenseurs plus efficaces que ceux qui sont observés avec une monothérapie.

Rasilamlo a été étudié dans plusieurs études contrôlées contre comparateur actif et contre placebo et dans des études à long terme ayant inclus au total 5 570 patients présentant une hypertension légère à modérée (pression artérielle diastolique de 90 à 109 mmHg).

Chez les patients hypertendus non contrôlés par les composants en monothérapie, l'administration de Rasilamlo une fois par jour a permis des réductions dose-dépendantes cliniquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique.

Lorsqu'il est administré à des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine, Rasilamlo induit des réductions de la pression artérielle plus importantes que les composants en monothérapie après une semaine de traitement et un effet quasi maximal est obtenu au bout de quatre semaines de traitement.

Dans une étude chez 820 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 300 mg d'aliskiren, l'association d'aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg a induit des réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 18,0/13,1 mmHg, qui ont été significativement plus importantes qu'avec 300 mg d'aliskiren en monothérapie. L'association à la dose de 300 mg/5 mg a également entraîné une réduction de la pression artérielle statistiquement significativement plus importante que 300 mg d'aliskiren en monothérapie. Dans un sous-groupe de 584 patients, l'association d'aliskiren/amlodipine a induit des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 7,9/4,8 mmHg et 11,7/7,7 mmHg pour des doses de 300/5 mg et 300/10 mg respectivement, par rapport à 300 mg d'aliskiren (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence de pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 10$  mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale).

Dans une étude chez 847 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 10 mg d'amlodipine, l'association d'aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg et 300 mg/10 mg a induit des réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 11,0/9,0 mmHg et 14,4/11,0 mmHg respectivement, qui ont été statistiquement plus importantes qu'avec 10 mg d'amlodipine en monothérapie. Dans un sous-groupe de 549 patients, l'association d'aliskiren/amlodipine a induit des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 4,0/2,2 mmHg et 7,6/4,7 mmHg pour des doses de 150/10 mg et 300/10 mg respectivement, par rapport à 10 mg d'amlodipine (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence de PAS  $\geq 10$  mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale).

Dans une étude chez 545 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment à 5 mg d'amlodipine, l'association d'aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg a induit une réduction de la pression artérielle plus importante que pour les patients restant sous 5 mg d'amlodipine.

Dans une étude en plan factoriel de 8 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, ayant randomisée 1 688 patients, présentant une hypertension légère à modérée, le traitement par Rasilamlo à des doses allant de 150 mg/5 mg à 300 mg/10 mg a permis des réductions moyennes dose-dépendantes de la pression artérielle (systolique/diastolique) cliniquement significatives se situant entre 20,6/14,0 mmHg et 23,9/16,5 mmHg respectivement, comparées à 15,4/10,2 mmHg avec 300 mg d'aliskiren, 21,0/13,8 mmHg avec 10 mg d'amlodipine et 6,8/5,4 mmHg avec le placebo dans une population de patients avec une pression artérielle moyenne à l'état basal de 157,3/99,7 mmHg. Elles étaient statistiquement significatives par rapport au placebo et à l'aliskiren pour toutes les doses. Avec l'association, les réductions de pression artérielle ont été maintenues pendant la totalité de l'intervalle de dose de 24-heures. Dans un sous-groupe de 1 069 patients, Rasilamlo a induit des réductions moyennes de pression artérielle (systolique/diastolique) situées entre 20,6/13,6 mmHg et 24,2/17,3 mmHg (le sous groupe de patients sans résultats aberrants, définis comme une PAS  $\geq$  10 mmHg à valeur initiale ou à la valeur finale).

La sécurité d'emploi de Rasilamlo a été évaluée dans des études d'une durée allant jusqu'à un an.

Les effets de Rasilamlo sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toute cause ainsi que sur la morbidité cardiovasculaire et l'atteinte des organes cibles ne sont actuellement pas connus.

Rasilamlo a été administré à plus de 2 800 patients dans les études cliniques achevées, dont 372 patients traités pendant un an ou plus. Le traitement par Rasilamlo à des doses allant jusqu'à 300 mg/10 mg a entraîné une incidence globale d'événements indésirables similaire aux composants en monothérapie. Il n'a pas été observé de corrélation entre l'incidence d'événements indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables nouveaux apparus spécifiquement avec Rasilamlo, en plus de ceux connus pour être associés à chaque monothérapie. Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo menée chez 1 688 patients présentant une hypertension légère à modérée, les taux d'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable clinique ont été de 1,7 % chez les patients traités par Rasilamlo *versus* 1,5 % chez les patients recevant le placebo.

### Aliskiren

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

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

### *Hypertension*

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

Des études réalisées avec l'aliskiren utilisé en monothérapie ont montré des effets antihypertenseurs comparables à ceux d'autres classes de médicaments antihypertenseurs, dont les IEC et les ARAII. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), 300 mg d'aliskiren abaisse la pression artérielle systolique/diastolique de 17,0/12,3 mmHg en comparaison à 14,4/10,5 mmHg pour l'HCTZ 25 mg après 12 semaines de traitement.

Des études sont disponibles en association avec l'aliskiren associé à l'hydrochlorothiazide (diurétique) et à l'aténolol (bêtabloquant). Ces associations étaient bien tolérées. L'aliskiren a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide.

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

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus ( $\geq 65$  ans) et chez des patients très âgés (30 %  $\geq 75$  ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés.

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

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

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

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

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

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

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

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

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

#### *Electrophysiologie cardiaque*

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

#### Amlodipine

L'amlodipine contenue dans Rasilamlo inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme de l'action antihypertensive de l'amlodipine est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire, entraînant une

diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. Les données expérimentales suggèrent que l'amlodipine se lie aux sites de fixation à la fois à ceux des dihydropyridines et des non dihydropyridines.

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

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

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

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

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

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

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

#### *Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque*

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

#### *Utilisation chez les patients hypertendus*

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

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

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

### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Aliskiren

#### *Absorption*

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

#### *Transporteurs*

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

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation et élimination*

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren s'élimine principalement dans les selles sous forme inchangée (78 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

#### *Linéarité*

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

### *Population pédiatrique*

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

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

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

### Amlodipine

#### *Absorption*

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

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation et élimination*

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

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

#### *Linéarité*

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

### Aliskiren/amlodipine

Après administration orale de Rasilamlo, la concentration plasmatique maximale moyenne est atteinte en 3 heures pour l'aliskiren et 8 heures pour l'amlodipine. Après administration à jeun, la vitesse et l'ampleur de l'absorption de Rasilamlo sont similaires à celles de l'aliskiren et de l'amlodipine administrés en monothérapie. Aucune étude de bioéquivalence avec prise de repas légers n'a été menée avec Rasilamlo.

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

## Caractéristiques des patients

### *Aliskiren*

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

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

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale. Suite à une administration quotidienne en prise unique chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale, l'ASC relative et la  $C_{max}$  de l'aliskiren à l'état d'équilibre ont été de 0,8 à 2 fois plus élevées par rapport aux taux observés chez des sujets sains. Cependant, ces modifications n'étaient pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie initiale d'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'aliskiren n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

### *Amlodipine*

Le temps d'obtention des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les patients jeunes. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive étaient conformes aux attentes pour le groupe d'âge des patients dans cette étude (voir rubrique 4.4).

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

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

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

#### Aliskiren

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, les marges de sécurité obtenues chez l'homme lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains à la dose de 300 mg ont été considérées comme convenables avec un facteur 9 à 11 pour les concentrations fécales ou un facteur 6 pour les concentrations au niveau des muqueuses, par rapport à l'étude de carcinogénicité réalisée chez le rat à 250 mg/kg/jour.

Lors d'études de mutagénicité réalisées *in vitro* et *in vivo*, l'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène. Les essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

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

Les études de pharmacologie de sécurité n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

#### *Études chez l'animal juvénile*

Une étude de toxicité à doses répétées a été menée chez des rats juvéniles âgés de 8 jours pendant 4 semaines, durant lesquelles des doses de 30, 100 ou 300 mg/kg/jour d'aliskiren leur ont été administrées. Une forte mortalité aiguë (quelques heures après) et une morbidité sévère ont été observées à 100 et 300 mg/kg/jour (2,3 et 6,8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH] exprimée en mg/m<sup>2</sup> et administrée à un patient adulte de 60 kg) sans avoir pu identifier la cause de la mort et sans signes ou symptômes avant-coureurs. Le ratio de la dose létale de 100 mg/kg/jour et de la dose maximale sans effet nocif observé (DMSENO) de 30 mg/kg/jour est plus faible que prévu.

Une autre étude de toxicité à doses répétées a été menée chez des rats juvéniles âgés de 14 jours pendant 8 semaines, durant lesquelles des doses de 30, 100 ou 300 mg/kg/jour d'aliskiren leur ont été administrées. Une mortalité différée a été observée à 300 mg/kg/jour (8,5 fois la DMRH exprimée en mg/m<sup>2</sup> et administrée à un patient adulte de 60 kg) sans avoir pu identifier la cause de la mort.

Parmi les rats juvéniles ayant survécu, aucun effet n'a été observé sur le comportement et la capacité de reproduction.

L'exposition plasmatique à l'aliskiren (ASC) observée chez les rats âgés de 8 jours était presque 4 fois plus élevée que celle observée chez les rats âgés de 14 jours à la dose de 100 mg/kg/jour. L'exposition plasmatique à l'aliskiren observée chez les rats âgés de 14 jours était 85 à 387 fois plus élevée que celle observée chez des rats adultes âgés de 64 jours.

Une étude avec administration d'une dose unique a été réalisée chez des rats juvéniles âgés de 14, 21, 24, 28, 31 et 36 jours. Aucune mortalité ni toxicité significative n'a été observée. L'exposition plasmatique était environ 100 fois plus élevée chez les rats âgés de 14 jours et 3 fois plus élevée chez les rats âgés de 21 jours par rapport aux rats adultes.

Une étude mécaniste a été réalisée afin d'étudier la relation entre l'âge, l'exposition à l'aliskiren et l'expression ainsi que la maturation de MDR1 et d'OATP2 chez le rat. Les résultats ont montré que les effets de l'exposition à l'aliskiren sur le développement étaient corrélés à l'ontogénie des transporteurs ainsi qu'à leur maturation dans le jéjunum, le foie, le rein et le cerveau.

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été évaluée chez des rats âgés de 8 à 28 jours après administration par voie intraveineuse de 3 mg/kg d'aliskiren. La clairance de l'aliskiren augmentait avec l'âge. La clairance des rats âgés de 8 et 14 jours était similaire, mais ne représentait que 23 % environ de la clairance observée chez les rats âgés de 21 jours et 16 % de celle observée chez les rats âgés de 28 jours.

Ces études indiquent que l'exposition excessive à l'aliskiren (> 400 fois plus élevée chez les rats âgés de 8 jours par rapport aux rats adultes) et la forte toxicité aiguë observées chez les rats juvéniles sont dues à l'immaturation de MDR1, ce qui laisse penser qu'il existe un risque de surexposition à l'aliskiren chez les enfants dont les transporteurs MDR1 sont immatures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

#### Amlodipine

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

#### *Reprotoxicité*

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

#### *Altération de la fécondité*

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois\* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

#### *Pouvoirs cancérigène et mutagène*

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

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

\* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

### Rasilamlo

Les données de sécurité préclinique ont montré que l'association d'aliskiren et d'amlodipine était bien tolérée chez le rat. Les résultats des études de toxicité par voie orale de 2 et 13 semaines chez le rat correspondaient à ceux observés avec l'aliskiren et l'amlodipine lorsque les deux substances actives sont administrées en monothérapie. Il n'a pas été observé de nouvelles toxicités ou d'augmentation de la sévérité des toxicités associées à chaque composant.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Cellulose microcristalline

Crospovidone

Povidone

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale anhydre

#### Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Talc

Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Plaquettes thermoformées PVC/PCTFE – Alu :

18 mois

Plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC – Alu :

18 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :  
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56, 98 comprimés  
Conditionnement multiple contenant 280 comprimés (20 boîtes de 14)

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

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :  
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56 comprimés  
Conditionnement multiple contenant 98 comprimés (2 boîtes de 49) et 280 comprimés (20 boîtes de  
14)

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/015-028

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

Date de première autorisation : 14 avril 2011  
Date de dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé jaune foncé, convexe ovaloïde, à bord biseauté, portant l'inscription « T11 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Rasilamlo est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine en monothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

L'effet antihypertenseur est manifeste en 1 semaine et l'effet est presque maximal après 4 semaines environ. Si la pression artérielle reste non contrôlée après 4 à 6 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg d'aliskiren/10 mg d'amlodipine. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Rasilamlo peut être utilisé en association avec d'autres antihypertenseurs à l'exception de l'utilisation en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

*Posologie chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine en monothérapie*

Rasilamlo 300 mg/5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 300 mg d'aliskiren en monothérapie ou par Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Un patient présentant des effets indésirables dose-limitants sous l'un des composants en monothérapie peut prendre à la place Rasilamlo contenant une dose plus faible de ce composant pour obtenir des réductions similaires de la pression artérielle.

Une titration de la dose individuelle de chacun des deux composants peut être recommandée avant de passer à l'association fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié et conforme à la posologie indiquée ci-dessus.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG compris entre 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivement, voir rubriques 4.4 et 5.2). Rasilamlo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Insuffisance hépatique*

Les recommandations de posologie de l'amlodipine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; des précautions doivent donc être prises en cas d'administration de Rasilamlo chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

#### *Personnes âgées (plus de 65 ans)*

Les données concernant l'utilisation de Rasilamlo, notamment chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises chez ces patients. La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

#### *Population pédiatrique*

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

Rasilamlo est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans pour des raisons de sécurité liées au risque de surexposition à l'aliskiren (voir rubriques 4.3, 4.4, 5.2, et 5.3).

### Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Rasilamlo doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. La prise concomitante de jus de fruits et/ou de boissons contenant des extraits de plantes (y compris des tisanes) doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à d'autres dérivés de la dihydropyridine.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).
- L'association de Rasilamlo à des médicaments contenant un IEC ou un ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).

- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.
- Enfants de la naissance à moins de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.3).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Informations générales

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

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

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

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

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

##### Insuffisance cardiaque

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

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaires pour l'aliskiren chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1).

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

##### Risque d'hypotension symptomatique

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

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

Les déplétions sodée ou volémique doivent être corrigées avant l'administration de Rasilamlo, ou sinon le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite. Chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasilamlo dans les études contrôlées à court terme, l'incidence des hypotensions a été faible (0,2 %).

### Insuffisance rénale

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

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

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

### Insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Des précautions doivent être prises en cas d'administration de Rasilamlo chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière s'impose chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

### Sténose de l'artère rénale

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

### Réactions anaphylactiques et angioédèmes

Des réactions anaphylactiques ont été observées au cours du traitement par l'aliskiren depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Comme avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, des cas d'angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

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

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

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

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

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

#### Population pédiatrique

L'aliskiren est un substrat de la *glycoprotéine P* (gp-P) et il existe un risque de surexposition à l'aliskiren chez les enfants dont le système de transport des médicaments par la gp-P est immature. Il est impossible de déterminer l'âge à partir duquel le système de transport est mature (voir rubriques 5.2 et 5.3). Par conséquent, Rasilamlo est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

Les données de sécurité issues d'une étude pharmacocinétique du traitement par l'aliskiren menée chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 ans à moins de 18 ans sont limitées (voir rubriques 4.8 et 5.2).

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

#### Informations sur les interactions de Rasilamlo

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Rasilamlo et d'autres médicaments. Par conséquent, les informations concernant les interactions connues avec d'autres médicaments pour chacune des substances actives sont présentées dans cette rubrique.

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'aliskiren et d'amlodipine n'entraîne pas de modifications significatives de l'exposition pharmacocinétique (ASC) à l'état d'équilibre et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de chaque composant.

#### Informations sur les interactions de l'aliskiren

##### *Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)*

##### *- Inhibiteurs puissants de la gp-P*

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

*Association déconseillée (voir rubrique 4.2)*

- *Jus de fruits et boissons contenant des extraits de plantes*

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

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

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

*Associations faisant l'objet de précautions d'emploi*

- *Interactions avec la gp-P*

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

- *Inhibiteurs modérés de la gp-P*

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télithromycine, érythromycine, amiodarone).

- *Médicaments agissant sur la kaliémie*

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

- *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

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

- *Furosémide et torasémide*

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

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

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

- *Warfarine*

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

- *Interactions avec les aliments*

Il a été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren (voir rubrique 4.2). Les données cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet additif des différents types d'aliments et/ou de boissons, cependant la possibilité d'une diminution de la biodisponibilité de l'aliskiren due à cet effet additif n'a pas été étudiée et par conséquent ne peut être exclue. La prise concomitante de l'aliskiren avec du jus de fruits ou des boissons contenant des extraits de plantes, y compris des tisanes, doit être évitée.

### *Absence d'interaction*

- Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren incluent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction n'a été identifiée.
- L'administration concomitante d'aliskiren avec la metformine ( $\downarrow$  28 %), l'amlodipine ( $\uparrow$  29 %) ou la cimétidine ( $\uparrow$  19 %) a conduit à des modifications de la  $C_{\max}$  ou de l'ASC de l'aliskiren entre 20 % et 30 %. En cas d'administration avec l'atorvastatine, les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la  $C_{\max}$  de l'aliskiren ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de l'aliskiren n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la metformine ou de l'amlodipine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'aliskiren ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.
- Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par l'aliskiren.

### *Interactions avec le CYP450*

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

### *Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles*

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

### *Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)*

Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir interaction avec le jus de fruits).

### Informations sur les interactions de l'amlodipine

#### Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

##### *Associations nécessitant des précautions d'emploi*

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

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

#### *Inducteurs du CYP3A4*

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

- *Jus de pamplemousse*

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

- *Dantrolène (perfusion)*

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

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

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

*Absence d'interaction*

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

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

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. L'aliskiren n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme pour tout médicament agissant directement sur le SRAA, aliskiren ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

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

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

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

### Allaitement

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

Les données concernant l'excrétion de l'aliskiren et de l'amlodipine dans le lait humain ou animal étant insuffisantes/limitées, un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'utilisation de Rasilamlo pendant l'allaitement n'est donc pas recommandée.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Rasilamlo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

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

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

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

L'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de Rasilamlo.

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

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

Les effets indésirables les plus fréquents avec Rasilamlo sont une hypotension et des œdèmes périphériques. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Rasilamlo (aliskiren et amlodipine) et inclus dans le tableau des effets indésirables peuvent survenir avec Rasilamlo.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables observés avec Rasilamlo ou avec l'un ou l'autre des deux composants en monothérapie sont inclus dans le tableau ci-dessous. Pour les effets indésirables observés avec plus d'un composant d'une association fixe, la fréquence la plus élevée est listée dans le tableau ci-dessous.

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très rare	Leucopénie <sup>am</sup> , thrombopénie <sup>am</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Rare	Réactions anaphylactiques <sup>a</sup> , réactions d'hypersensibilité <sup>a</sup>
Très rare	Réactions allergiques <sup>am</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très rare	Hyperglycémie <sup>am</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent	Insomnie <sup>am</sup> , changements d'humeur (y compris anxiété) <sup>am</sup> , dépression <sup>am</sup>
Rare	Confusion <sup>am</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Somnolence <sup>am</sup> , céphalées (notamment au début du traitement) <sup>am</sup>
Peu fréquent	Tremblements <sup>am</sup> , dysgueusie <sup>am</sup> , syncope <sup>am</sup> , hypoesthésie <sup>am</sup> , paresthésie <sup>am</sup>
Très rare	Hypertonie <sup>am</sup> , neuropathie périphérique <sup>am</sup>
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent	Troubles de la vision (y compris diplopie) <sup>am</sup>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Acouphènes <sup>am</sup>
Fréquence indéterminée	Vertiges <sup>a</sup>
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent	Sensation vertigineuse <sup>a,am</sup> , palpitations <sup>a,am</sup> , œdèmes périphériques <sup>c,a,am*</sup>
Très rare	Infarctus du myocarde <sup>am</sup> , arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) <sup>am</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Bouffées de chaleur <sup>am</sup> , hypotension <sup>c,a,am</sup>
Très rare	Vascularite <sup>am</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Dyspnée <sup>a,am</sup> , rhinite <sup>am</sup> , toux <sup>a,am</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Diarrhées <sup>a</sup> , douleurs abdominales <sup>am</sup> , nausées <sup>a,am</sup>
Peu fréquent	Vomissements <sup>a,am</sup> , dyspepsie <sup>am</sup> , modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation) <sup>am</sup> , sécheresse de la bouche <sup>am</sup>
Très rare	Pancréatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , hyperplasie gingivale <sup>am</sup>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Très rare	Hépatite <sup>a,am</sup> , ictère <sup>a,am</sup> , augmentation du taux d'enzymes hépatiques (principalement en rapport avec avec une cholestase) <sup>am</sup>
Fréquence indéterminée	Trouble hépatique <sup>a,**</sup> , insuffisance hépatique <sup>a,***</sup>

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent	Réactions cutanées graves, y compris syndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup> , nécrolyse épidermique toxique (NET) <sup>a</sup> , réactions au niveau de la muqueuse buccale <sup>a</sup> , éruption cutanée <sup>a,am</sup> , prurit <sup>a,am</sup> , urticaire <sup>a,am</sup> , alopecie <sup>am</sup> , purpura <sup>am</sup> , coloration anormale de la peau <sup>am</sup> , hyperhidrose <sup>am</sup> , exanthème <sup>am</sup>
Rare	Angioœdèmes <sup>a</sup> , érythème <sup>a</sup>
Très rare	Erythème polymorphe <sup>am</sup> , dermatite exfoliatrice <sup>am</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>am</sup> , œdème de Quincke <sup>am</sup> , photosensibilité <sup>am</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Arthralgie <sup>a,am</sup> , gonflement des chevilles <sup>am</sup>
Peu fréquent	Myalgie <sup>am</sup> , crampes musculaires <sup>am</sup> , douleurs du dos <sup>am</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë <sup>a</sup> , altération de la fonction rénale <sup>a</sup> , troubles mictionnels <sup>am</sup> , nycturie <sup>am</sup> , fréquence mictionnelle accrue <sup>am</sup>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Peu fréquent	Impuissance <sup>am</sup> , gynécomastie <sup>am</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	Fatigue <sup>am</sup>
Peu fréquent	Douleurs thoraciques <sup>am</sup> , asthénie <sup>am</sup> , douleurs <sup>am</sup> , malaise <sup>am</sup>
<b>Investigations</b>	
Fréquent	Hyperkaliémie <sup>a</sup>
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques <sup>a</sup> , prise de poids <sup>am</sup> , perte de poids <sup>am</sup>
Rare	Diminution de l'hémoglobine <sup>a</sup> , diminution de l'hématocrite <sup>a</sup> , augmentation de la créatinine sanguine <sup>a</sup>
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Effet indésirable observé avec Rasilamlo ;

<sup>a</sup> Effet indésirable observé avec l'aliskiren en monothérapie ;

<sup>am</sup> Effet indésirable observé avec l'amlodipine en monothérapie ;

\* L'œdème périphérique est un effet indésirable dose-dépendant connu de l'amlodipine et des cas ont également été rapportés avec l'aliskiren au cours de la commercialisation. L'effet indésirable de Rasilamlo le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques a été un œdème périphérique, survenant à une fréquence inférieure ou égale à celle observée avec des doses correspondantes d'amlodipine, mais supérieure à celle rapportée avec l'aliskiren ;

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

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

#### Informations supplémentaires sur chacun des composants

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

#### Aliskiren

Description d'effets indésirables sélectionnés :

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Investigations*

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

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

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

#### *Population pédiatrique*

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

#### *Amlodipine*

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Il n'existe pas de données concernant un surdosage avec Rasilamlo. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage par Rasilamlo, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren et de l'amlodipine.

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

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

### Traitement

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

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

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

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

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de la rénine. Code ATC : C09XA53

Rasilamlo associe deux composés antihypertenseurs possédant des mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine et l'amlodipine à la classe des inhibiteurs calciques.

## Rasilamlo

L'utilisation de l'association d'aliskiren et d'amlodipine découle des actions de ces deux médicaments sur des systèmes différents mais complémentaires qui régulent la pression artérielle. Les inhibiteurs calciques agissent pour inhiber l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, ce qui empêche la contraction des cellules musculaires lisses et la vasoconstriction. Les inhibiteurs de la rénine inhibent l'activité enzymatique de la rénine et bloquent ainsi la formation de l'angiotensine II, la principale molécule effectrice du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'angiotensine II provoque une vasoconstriction et une réabsorption du sodium et de l'eau. Par conséquent, l'amlodipine inhibe directement la vasoconstriction et diminue la résistance vasculaire, tandis que l'aliskiren, en contrôlant la formation d'angiotensine II, peut également inhiber la vasoconstriction mais déplace de plus l'équilibre hydro-sodé vers les niveaux nécessaires pour les conditions normotensives. L'action combinée de l'aliskiren et de l'amlodipine sur ces deux facteurs régulant la pression artérielle centrale (vasoconstriction et effets hypertenseurs induits par le SRAA) entraîne des effets antihypertenseurs plus efficaces que ceux qui sont observés avec une monothérapie.

Rasilamlo a été étudié dans plusieurs études contrôlées contre comparateur actif et contre placebo et dans des études à long terme ayant inclus au total 5 570 patients présentant une hypertension légère à modérée (pression artérielle diastolique de 90 à 109 mmHg).

Chez les patients hypertendus non contrôlés par les composants en monothérapie, l'administration de Rasilamlo une fois par jour a permis des réductions dose-dépendantes cliniquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique.

Lorsqu'il est administré à des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine, Rasilamlo induit des réductions de la pression artérielle plus importantes que les composants en monothérapie après une semaine de traitement et un effet quasi maximal est obtenu au bout de quatre semaines de traitement.

Dans une étude chez 820 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 300 mg d'aliskiren, l'association d'aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg a induit des réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 18,0/13,1 mmHg, qui ont été significativement plus importantes qu'avec 300 mg d'aliskiren en monothérapie. L'association à la dose de 300 mg/5 mg a également entraîné une réduction de la pression artérielle statistiquement significativement plus importante que 300 mg d'aliskiren en monothérapie. Dans un sous-groupe de 584 patients, l'association d'aliskiren/amlodipine a induit des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 7,9/4,8 mmHg et 11,7/7,7 mmHg pour des doses de 300/5 mg et 300/10 mg respectivement, par rapport à 300 mg d'aliskiren (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence de pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 10$  mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale).

Dans une étude chez 847 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 10 mg d'amlodipine, l'association d'aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg et 300 mg/10 mg a induit des réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 11,0/9,0 mmHg et 14,4/11,0 mmHg respectivement, qui ont été statistiquement plus importantes qu'avec 10 mg d'amlodipine en monothérapie. Dans un sous-groupe de 549 patients, l'association d'aliskiren/amlodipine a induit des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 4,0/2,2 mmHg et 7,6/4,7 mmHg pour des doses de 150/10 mg et 300/10 mg respectivement, par rapport à 10 mg d'amlodipine (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence de PAS  $\geq 10$  mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale).

Dans une étude chez 545 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment à 5 mg d'amlodipine, l'association d'aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg a induit une réduction de la pression artérielle plus importante que pour les patients restant sous 5 mg d'amlodipine.

Dans une étude en plan factoriel de 8 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, ayant randomisée 1 688 patients, présentant une hypertension légère à modérée, le traitement par Rasilamlo à des doses allant de 150 mg/5 mg à 300 mg/10 mg a permis des réductions moyennes dose-dépendantes de la pression artérielle (systolique/diastolique) cliniquement significatives se situant entre 20,6/14,0 mmHg et 23,9/16,5 mmHg respectivement, comparées à 15,4/10,2 mmHg avec 300 mg d'aliskiren, 21,0/13,8 mmHg avec 10 mg d'amlodipine et 6,8/5,4 mmHg avec le placebo dans une population de patients avec une pression artérielle moyenne à l'état basal de 157,3/99,7 mmHg. Elles étaient statistiquement significatives par rapport au placebo et à l'aliskiren pour toutes les doses. Avec l'association, les réductions de pression artérielle ont été maintenues pendant la totalité de l'intervalle de dose de 24-heures. Dans un sous-groupe de 1 069 patients, Rasilamlo a induit des réductions moyennes de pression artérielle (systolique/diastolique) situées entre 20,6/13,6 mmHg et 24,2/17,3 mmHg (le sous groupe de patients sans résultats aberrants, définis comme une PAS  $\geq$  10 mmHg à valeur initiale ou à la valeur finale).

La sécurité d'emploi de Rasilamlo a été évaluée dans des études d'une durée allant jusqu'à un an.

Les effets de Rasilamlo sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toute cause ainsi que sur la morbidité cardiovasculaire et l'atteinte des organes cibles ne sont actuellement pas connus.

Rasilamlo a été administré à plus de 2 800 patients dans les études cliniques achevées, dont 372 patients traités pendant un an ou plus. Le traitement par Rasilamlo à des doses allant jusqu'à 300 mg/10 mg a entraîné une incidence globale d'événements indésirables similaire aux composants en monothérapie. Il n'a pas été observé de corrélation entre l'incidence d'événements indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables nouveaux apparus spécifiquement avec Rasilamlo, en plus de ceux connus pour être associés à chaque monothérapie. Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo menée chez 1 688 patients présentant une hypertension légère à modérée, les taux d'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable clinique ont été de 1,7 % chez les patients traités par Rasilamlo *versus* 1,5 % chez les patients recevant le placebo.

### Aliskiren

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

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

### *Hypertension*

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

Des études réalisées avec l'aliskiren utilisé en monothérapie ont montré des effets antihypertenseurs comparables à ceux d'autres classes de médicaments antihypertenseurs, dont les IEC et les ARAII. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), 300 mg d'aliskiren abaisse la pression artérielle systolique/diastolique de 17,0/12,3 mmHg en comparaison à 14,4/10,5 mmHg pour l'HCTZ 25 mg après 12 semaines de traitement.

Des études sont disponibles en association avec l'aliskiren associé à l'hydrochlorothiazide (diurétique) et à l'aténolol (bêtabloquant). Ces associations étaient bien tolérées. L'aliskiren a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide.

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

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus ( $\geq 65$  ans) et chez des patients très âgés (30 %  $\geq 75$  ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés.

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

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

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

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

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

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

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

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

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

#### *Electrophysiologie cardiaque*

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

### Amlodipine

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque*

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

#### *Utilisation chez les patients hypertendus*

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

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

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

### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Aliskiren

#### *Absorption*

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

#### *Transporteurs*

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

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation et élimination*

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren s'élimine principalement dans les selles sous forme inchangée (78 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

### *Linéarité*

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

### *Population pédiatrique*

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

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

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

### Amlodipine

#### *Absorption*

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

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation et élimination*

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

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

### *Linéarité*

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

### Aliskiren/amlodipine

Après administration orale de Rasilamlo, la concentration plasmatique maximale moyenne est atteinte en 3 heures pour l'aliskiren et 8 heures pour l'amlodipine. Après administration à jeun, la vitesse et l'ampleur de l'absorption de Rasilamlo sont similaires à celles de l'aliskiren et de l'amlodipine administrés en monothérapie. Aucune étude de bioéquivalence avec prise de repas légers n'a été menée avec Rasilamlo.

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

### Caractéristiques des patients

#### *Aliskiren*

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

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

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale. Suite à une administration quotidienne en prise unique chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale, l'ASC relative et la  $C_{max}$  de l'aliskiren à l'état d'équilibre ont été de 0,8 à 2 fois plus élevées par rapport aux taux observés chez des sujets sains. Cependant, ces modifications n'étaient pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie initiale d'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'aliskiren n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

#### *Amlodipine*

Le temps d'obtention des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les patients jeunes. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive étaient conformes aux attentes pour le groupe d'âge des patients dans cette étude (voir rubrique 4.4).

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

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

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

#### Aliskiren

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, les marges de sécurité obtenues chez l'homme lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains à la dose de 300 mg ont été considérées comme convenables avec un facteur 9 à 11 pour les concentrations fécales ou un facteur 6 pour les concentrations au niveau des muqueuses, par rapport à l'étude de carcinogénicité réalisée chez le rat à 250 mg/kg/jour.

Lors d'études de mutagénicité réalisées *in vitro* et *in vivo*, l'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène. Les essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

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

Les études de pharmacologie de sécurité n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

#### *Études chez l'animal juvénile*

Une étude de toxicité à doses répétées a été menée chez des rats juvéniles âgés de 8 jours pendant 4 semaines, durant lesquelles des doses de 30, 100 ou 300 mg/kg/jour d'aliskiren leur ont été administrées. Une forte mortalité aiguë (quelques heures après) et une morbidité sévère ont été observées à 100 et 300 mg/kg/jour (2,3 et 6,8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH] exprimée en mg/m<sup>2</sup> et administrée à un patient adulte de 60 kg) sans avoir pu identifier la cause de la mort et sans signes ou symptômes avant-coureurs. Le ratio de la dose létale de 100 mg/kg/jour et de la dose maximale sans effet nocif observé (DMSENO) de 30 mg/kg/jour est plus faible que prévu.

Une autre étude de toxicité à doses répétées a été menée chez des rats juvéniles âgés de 14 jours pendant 8 semaines, durant lesquelles des doses de 30, 100 ou 300 mg/kg/jour d'aliskiren leur ont été administrées. Une mortalité différée a été observée à 300 mg/kg/jour (8,5 fois la DMRH exprimée en mg/m<sup>2</sup> et administrée à un patient adulte de 60 kg) sans avoir pu identifier la cause de la mort.

Parmi les rats juvéniles ayant survécu, aucun effet n'a été observé sur le comportement et la capacité de reproduction.

L'exposition plasmatique à l'aliskiren (ASC) observée chez les rats âgés de 8 jours était presque 4 fois plus élevée que celle observée chez les rats âgés de 14 jours à la dose de 100 mg/kg/jour. L'exposition plasmatique à l'aliskiren observée chez les rats âgés de 14 jours était 85 à 387 fois plus élevée que celle observée chez des rats adultes âgés de 64 jours.

Une étude avec administration d'une dose unique a été réalisée chez des rats juvéniles âgés de 14, 21, 24, 28, 31 et 36 jours. Aucune mortalité ni toxicité significative n'a été observée. L'exposition plasmatique était environ 100 fois plus élevée chez les rats âgés de 14 jours et 3 fois plus élevée chez les rats âgés de 21 jours par rapport aux rats adultes.

Une étude mécaniste a été réalisée afin d'étudier la relation entre l'âge, l'exposition à l'aliskiren et l'expression ainsi que la maturation de MDR1 et d'OATP2 chez le rat. Les résultats ont montré que les effets de l'exposition à l'aliskiren sur le développement étaient corrélés à l'ontogénie des transporteurs ainsi qu'à leur maturation dans le jéjunum, le foie, le rein et le cerveau.

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été évaluée chez des rats âgés de 8 à 28 jours après administration par voie intraveineuse de 3 mg/kg d'aliskiren. La clairance de l'aliskiren augmentait avec l'âge. La clairance des rats âgés de 8 et 14 jours était similaire, mais ne représentait que 23 % environ de la clairance observée chez les rats âgés de 21 jours et 16 % de celle observée chez les rats âgés de 28 jours.

Ces études indiquent que l'exposition excessive à l'aliskiren (> 400 fois plus élevée chez les rats âgés de 8 jours par rapport aux rats adultes) et la forte toxicité aiguë observées chez les rats juvéniles sont dues à l'immaturation de MDR1, ce qui laisse penser qu'il existe un risque de surexposition à l'aliskiren chez les enfants dont les transporteurs MDR1 sont immatures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

### Amlodipine

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

#### *Reprotoxicité*

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

#### *Altération de la fécondité*

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois\* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

### *Pouvoirs cancérigène et mutagène*

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

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

\* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

### Rasilamlo

Les données de sécurité préclinique ont montré que l'association d'aliskiren et d'amlodipine était bien tolérée chez le rat. Les résultats des études de toxicité par voie orale de 2 et 13 semaines chez le rat correspondaient à ceux observés avec l'aliskiren et l'amlodipine lorsque les deux substances actives sont administrées en monothérapie. Il n'a pas été observé de nouvelles toxicités ou d'augmentation de la sévérité des toxicités associées à chaque composant.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Povidone  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre

#### Pelliculage

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Plaquettes thermoformées PVC/PCTFE – Alu :  
18 mois

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

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :  
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56, 98 comprimés  
Conditionnement multiple contenant 280 comprimés (20 boîtes de 14)

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

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :  
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56 comprimés  
Conditionnement multiple contenant 98 comprimés (2 boîtes de 49) et 280 comprimés (20 boîtes de  
14)

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/029-042

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

Date de première autorisation : 14 avril 2011  
Date de dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé brun-jaune, convexe ovoïde, à bord biseauté, portant l'inscription « T12 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Rasilamlo est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine en monothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

L'effet antihypertenseur est manifeste en 1 semaine et l'effet est presque maximal après 4 semaines environ. Si la pression artérielle reste non contrôlée après 4 à 6 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg d'aliskiren/10 mg d'amlodipine. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

Rasilamlo peut être utilisé en association avec d'autres antihypertenseurs à l'exception de l'utilisation en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

*Posologie chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine en monothérapie*

Rasilamlo 300 mg/10 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 300 mg d'aliskiren ou 10 mg d'amlodipine en monothérapie ou Rasilamlo 150 mg/10 mg ou Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Un patient présentant des effets indésirables dose-limitants sous l'un des composants en monothérapie peut prendre à la place Rasilamlo contenant une dose plus faible de ce composant pour obtenir des réductions similaires de la pression artérielle.

Une titration de la dose individuelle de chacun des deux composants peut être recommandée avant de passer à l'association fixe. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié et conforme à la posologie indiquée ci-dessus.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG compris entre 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivement, voir rubriques 4.4 et 5.2). Rasilamlo n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Insuffisance hépatique*

Les recommandations de posologie de l'amlopidine n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La pharmacocinétique de l'amlopidine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; des précautions doivent donc être prises en cas d'administration de Rasilamlo chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

#### *Personnes âgées (plus de 65 ans)*

Les données concernant l'utilisation de Rasilamlo, notamment chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. Par conséquent, des précautions particulières doivent être prises chez ces patients. La dose initiale recommandée d'aliskiren chez les patients âgés est de 150 mg. Chez la plupart des patients âgés aucune réduction supplémentaire cliniquement significative de la pression artérielle n'est observée avec une augmentation de la dose à 300 mg.

#### *Population pédiatrique*

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

Rasilamlo est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans pour des raisons de sécurité liées au risque de surexposition à l'aliskiren (voir rubriques 4.3, 4.4, 5.2, et 5.3).

### Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Rasilamlo doit être pris avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. La prise concomitante de jus de fruits et/ou de boissons contenant des extraits de plantes (y compris des tisanes) doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à d'autres dérivés de la dihydropyridine.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).
- L'association de Rasilamlo à des médicaments contenant un IEC ou un ARAII est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Hypotension sévère.
- Choc (y compris choc cardiogénique).

- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade).
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde.
- Enfants de la naissance à moins de 2 ans (voir rubriques 4.2 et 5.3).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Informations générales

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

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

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

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

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

##### Insuffisance cardiaque

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

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaires pour l'aliskiren chez les patients présentant une insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1).

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

##### Risque d'hypotension symptomatique

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

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

Les déplétions sodée ou volémique doivent être corrigées avant l'administration de Rasilamlo, ou sinon le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite. Chez les patients présentant une hypertension non compliquée traités par Rasilamlo dans les études contrôlées à court terme, l'incidence des hypotensions a été faible (0,2 %).

### Insuffisance rénale

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

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

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

### Insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est augmentée et son ASC (Aire Sous la Courbe) est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; les recommandations posologiques n'ont pas été établies. Des précautions doivent être prises en cas d'administration de Rasilamlo chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Rétrécissement des valves aortiques et mitrales, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière s'impose chez les patients qui présentent un rétrécissement aortique ou mitral ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

### Sténose de l'artère rénale

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

### Réactions anaphylactiques et angioédèmes

Des réactions anaphylactiques ont été observées au cours du traitement par l'aliskiren depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). Comme avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, des cas d'angioédèmes ou des symptômes évocateurs d'un angioédème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) ont été rapportés chez des patients traités par l'aliskiren.

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

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

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

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

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

#### Population pédiatrique

L'aliskiren est un substrat de la *glycoprotéine P* (gp-P) et il existe un risque de surexposition à l'aliskiren chez les enfants dont le système de transport des médicaments par la gp-P est immature. Il est impossible de déterminer l'âge à partir duquel le système de transport est mature (voir rubriques 5.2 et 5.3). Par conséquent, Rasilamlo est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

Les données de sécurité issues d'une étude pharmacocinétique du traitement par l'aliskiren menée chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 ans à moins de 18 ans sont limitées (voir rubriques 4.8 et 5.2).

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

#### Informations sur les interactions de Rasilamlo

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Rasilamlo et d'autres médicaments. Par conséquent, les informations concernant les interactions connues avec d'autres médicaments pour chacune des substances actives sont présentées dans cette rubrique.

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante d'aliskiren et d'amlodipine n'entraîne pas de modifications significatives de l'exposition pharmacocinétique (ASC) à l'état d'équilibre et de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de chaque composant.

#### Informations sur les interactions de l'aliskiren

##### *Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)*

##### *- Inhibiteurs puissants de la gp-P*

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

*Association déconseillée (voir rubrique 4.2)*

- *Jus de fruits et boissons contenant des extraits de plantes*

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

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

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

*Associations faisant l'objet de précautions d'emploi*

- *Interactions avec la gp-P*

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

- *Inhibiteurs modérés de la gp-P*

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, télichromycine, érythromycine, amiodarone).

- *Médicaments agissant sur la kaliémie*

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

#### *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

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

#### *- Furosémide et torasémide*

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

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

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

#### *- Warfarine*

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

#### *- Interactions avec les aliments*

Il a été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren (voir rubrique 4.2). Les données cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet additif des différents types d'aliments et/ou de boissons, cependant la possibilité d'une diminution de la biodisponibilité de l'aliskiren due à cet effet additif n'a pas été étudiée et par conséquent ne peut être exclue. La prise concomitante de l'aliskiren avec du jus de fruits ou des boissons contenant des extraits de plantes, y compris des tisanes, doit être évitée.

### *Absence d'interaction*

- Les produits étudiés au cours des études cliniques de pharmacocinétique de l'aliskiren incluent l'acénocoumarol, l'aténolol, le célécoxib, la pioglitazone, l'allopurinol, l'isosorbide-5-mononitrate et l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction n'a été identifiée.
- L'administration concomitante d'aliskiren avec la metformine ( $\downarrow$  28 %), l'amlodipine ( $\uparrow$  29 %) ou la cimétidine ( $\uparrow$  19 %) a conduit à des modifications de la  $C_{\max}$  ou de l'ASC de l'aliskiren entre 20 % et 30 %. En cas d'administration avec l'atorvastatine, les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la  $C_{\max}$  de l'aliskiren ont augmenté de 50 %. L'administration concomitante de l'aliskiren n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine, de la metformine ou de l'amlodipine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'aliskiren ou de ces médicaments administrés simultanément n'est nécessaire.
- Les biodisponibilités de la digoxine et du vérapamil peuvent être légèrement réduites par l'aliskiren.

### *Interactions avec le CYP450*

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

### *Substrats de la gp-P ou inhibiteurs faibles*

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

### *Inhibiteurs des polypeptides transporteurs des anions organiques (OATP)*

Des études précliniques ont montré que l'aliskiren pourrait être un substrat des polypeptides transporteurs des anions organiques. Il existe donc une interaction potentielle entre les inhibiteurs des OATP et l'aliskiren lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante (voir interaction avec le jus de fruits).

## Informations sur les interactions de l'amlodipine

### Effets d'autres médicaments sur l'amlodipine

#### *Associations nécessitant des précautions d'emploi*

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

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

#### *Inducteurs du CYP3A4*

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

- *Jus de pamplemousse*

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

- *Dantrolène (perfusion)*

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

Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

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

*Absence d'interaction*

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

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

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. L'aliskiren n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin (voir rubrique 5.3). D'autres substances agissant directement sur le SRAA ont été associées à la survenue de malformations fœtales sévères et de décès néonataux. Comme pour tout médicament agissant directement sur le SRAA, aliskiren ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3).

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

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

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

### Allaitement

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

Les données concernant l'excrétion de l'aliskiren et de l'amlodipine dans le lait humain ou animal étant insuffisantes/limitées, un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'utilisation de Rasilamlo pendant l'allaitement n'est donc pas recommandée.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Rasilamlo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

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

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

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

L'attention doit être portée sur le fait que lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines des sensations vertigineuses ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise de Rasilamlo.

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

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

Les effets indésirables les plus fréquents avec Rasilamlo sont une hypotension et des œdèmes périphériques. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Rasilamlo (aliskiren et amlodipine) et inclus dans le tableau des effets indésirables peuvent survenir avec Rasilamlo.

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables sont classés par fréquence, suivant un ordre de fréquence décroissant, selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables observés avec Rasilamlo ou avec l'un ou l'autre des deux composants en monothérapie sont inclus dans le tableau ci-dessous. Pour les effets indésirables observés avec plus d'un composant d'une association fixe, la fréquence la plus élevée est listée dans le tableau ci-dessous.

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très rare	Leucopénie <sup>am</sup> , thrombopénie <sup>am</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Rare	Réactions anaphylactiques <sup>a</sup> , réactions d'hypersensibilité <sup>a</sup>
Très rare	Réactions allergiques <sup>am</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très rare	Hyperglycémie <sup>am</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent	Insomnie <sup>am</sup> , changements d'humeur (y compris anxiété) <sup>am</sup> , dépression <sup>am</sup>
Rare	Confusion <sup>am</sup>
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Somnolence <sup>am</sup> , céphalées (notamment au début du traitement) <sup>am</sup>
Peu fréquent	Tremblements <sup>am</sup> , dysgueusie <sup>am</sup> , syncope <sup>am</sup> , hypoesthésie <sup>am</sup> , paresthésie <sup>am</sup>
Très rare	Hypertonie <sup>am</sup> , neuropathie périphérique <sup>am</sup>
<b>Affections oculaires</b>	
Peu fréquent	Troubles de la vision (y compris diplopie) <sup>am</sup>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent	Acouphènes <sup>am</sup>
Fréquence indéterminée	Vertiges <sup>a</sup>
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent	Sensation vertigineuse <sup>a,am</sup> , palpitations <sup>a,am</sup> , œdèmes périphériques <sup>c,a,am*</sup>
Très rare	Infarctus du myocarde <sup>am</sup> , arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) <sup>am</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Bouffées de chaleur <sup>am</sup> , hypotension <sup>c,a,am</sup>
Très rare	Vascularite <sup>am</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Dyspnée <sup>a,am</sup> , rhinite <sup>am</sup> , toux <sup>a,am</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Diarrhées <sup>a</sup> , douleurs abdominales <sup>am</sup> , nausées <sup>a,am</sup>
Peu fréquent	Vomissements <sup>a,am</sup> , dyspepsie <sup>am</sup> , modification du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation) <sup>am</sup> , sécheresse de la bouche <sup>am</sup>
Très rare	Pancréatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , hyperplasie gingivale <sup>am</sup>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Très rare	Hépatite <sup>a,am</sup> , ictère <sup>a,am</sup> , augmentation du taux d'enzymes hépatiques (principalement en rapport avec avec une cholestase) <sup>am</sup>
Fréquence indéterminée	Trouble hépatique <sup>a,**</sup> , insuffisance hépatique <sup>a,***</sup>

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent	Réactions cutanées graves, y compris syndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup> , nécrolyse épidermique toxique (NET) <sup>a</sup> , réactions au niveau de la muqueuse buccale <sup>a</sup> , éruption cutanée <sup>a,am</sup> , prurit <sup>a,am</sup> , urticaire <sup>a,am</sup> , alopecie <sup>am</sup> , purpura <sup>am</sup> , coloration anormale de la peau <sup>am</sup> , hyperhidrose <sup>am</sup> , exanthème <sup>am</sup>
Rare	Angioœdèmes <sup>a</sup> , érythème <sup>a</sup>
Très rare	Erythème polymorphe <sup>am</sup> , dermatite exfoliatrice <sup>am</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>am</sup> , œdème de Quincke <sup>am</sup> , photosensibilité <sup>am</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Arthralgie <sup>a,am</sup> , gonflement des chevilles <sup>am</sup>
Peu fréquent	Myalgie <sup>am</sup> , crampes musculaires <sup>am</sup> , douleurs du dos <sup>am</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë <sup>a</sup> , altération de la fonction rénale <sup>a</sup> , troubles mictionnels <sup>am</sup> , nycturie <sup>am</sup> , fréquence mictionnelle accrue <sup>am</sup>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Peu fréquent	Impuissance <sup>am</sup> , gynécomastie <sup>am</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	Fatigue <sup>am</sup>
Peu fréquent	Douleurs thoraciques <sup>am</sup> , asthénie <sup>am</sup> , douleurs <sup>am</sup> , malaise <sup>am</sup>
<b>Investigations</b>	
Fréquent	Hyperkaliémie <sup>a</sup>
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques <sup>a</sup> , prise de poids <sup>am</sup> , perte de poids <sup>am</sup>
Rare	Diminution de l'hémoglobine <sup>a</sup> , diminution de l'hématocrite <sup>a</sup> , augmentation de la créatinine sanguine <sup>a</sup>
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Effet indésirable observé avec Rasilamlo ;

<sup>a</sup> Effet indésirable observé avec l'aliskiren en monothérapie ;

<sup>am</sup> Effet indésirable observé avec l'amlodipine en monothérapie ;

\* L'œdème périphérique est un effet indésirable dose-dépendant connu de l'amlodipine et des cas ont également été rapportés avec l'aliskiren au cours de la commercialisation. L'effet indésirable de Rasilamlo le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques a été un œdème périphérique, survenant à une fréquence inférieure ou égale à celle observée avec des doses correspondantes d'amlodipine, mais supérieure à celle rapportée avec l'aliskiren ;

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

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

#### Informations supplémentaires sur chacun des composants

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

Aliskiren

Description d'effets indésirables sélectionnés :

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Investigations*

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

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

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

#### *Population pédiatrique*

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

Amlodipine

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

Il n'existe pas de données concernant un surdosage avec Rasilamlo. L'hypotension constituerait la manifestation la plus probable d'un surdosage par Rasilmalo, en raison de l'effet antihypertenseur de l'aliskiren et de l'amlodipine.

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

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

#### Traitement

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

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

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

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

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

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de la rénine. Code ATC : C09XA53

Rasilamlo associe deux composés antihypertenseurs possédant des mécanismes complémentaires pour contrôler la pression artérielle chez les patients présentant une hypertension essentielle : l'aliskiren appartient à la classe des inhibiteurs directs de la rénine et l'amlodipine à la classe des inhibiteurs calciques.

#### Rasilamlo

L'utilisation de l'association d'aliskiren et d'amlodipine découle des actions de ces deux médicaments sur des systèmes différents mais complémentaires qui régulent la pression artérielle. Les inhibiteurs calciques agissent pour inhiber l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, ce qui empêche la contraction des cellules musculaires lisses et la vasoconstriction. Les inhibiteurs de la rénine inhibent l'activité enzymatique de la rénine et bloquent ainsi la formation de l'angiotensine II, la principale molécule effectrice du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'angiotensine II provoque une vasoconstriction et une réabsorption du sodium et de l'eau. Par conséquent, l'amlodipine inhibe directement la vasoconstriction et diminue la résistance vasculaire, tandis que l'aliskiren, en contrôlant la formation d'angiotensine II, peut également inhiber la vasoconstriction mais déplace de plus l'équilibre hydro-sodé vers les niveaux nécessaires pour les conditions normotensives. L'action combinée de l'aliskiren et de l'amlodipine sur ces deux facteurs régulant la pression artérielle centrale (vasoconstriction et effets hypertenseurs induits par le SRAA) entraîne des effets antihypertenseurs plus efficaces que ceux qui sont observés avec une monothérapie.

Rasilamlo a été étudié dans plusieurs études contrôlées contre comparateur actif et contre placebo et dans des études à long terme ayant inclus au total 5 570 patients présentant une hypertension légère à modérée (pression artérielle diastolique de 90 à 109 mmHg).

Chez les patients hypertendus non contrôlés par les composants en monothérapie, l'administration de Rasilamlo une fois par jour a permis des réductions dose-dépendantes cliniquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique.

Lorsqu'il est administré à des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine, Rasilamlo induit des réductions de la pression artérielle plus importantes que les composants en monothérapie après une semaine de traitement et un effet quasi maximal est obtenu au bout de quatre semaines de traitement.

Dans une étude chez 820 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 300 mg d'aliskiren, l'association d'aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg a induit des réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 18,0/13,1 mmHg, qui ont été significativement plus importantes qu'avec 300 mg d'aliskiren en monothérapie. L'association à la dose de 300 mg/5 mg a également entraîné une réduction de la pression artérielle statistiquement significativement plus importante que 300 mg d'aliskiren en monothérapie. Dans un sous-groupe de 584 patients, l'association d'aliskiren/amlodipine a induit des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 7,9/4,8 mmHg et 11,7/7,7 mmHg pour des doses de 300/5 mg et 300/10 mg respectivement, par rapport à 300 mg d'aliskiren (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence de pression artérielle systolique (PAS)  $\geq$  10 mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale).

Dans une étude chez 847 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 10 mg d'amlodipine, l'association d'aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg et 300 mg/10 mg a induit des réductions moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 11,0/9,0 mmHg et 14,4/11,0 mmHg respectivement, qui ont été statistiquement plus importantes qu'avec 10 mg d'amlodipine en monothérapie. Dans un sous-groupe de 549 patients, l'association d'aliskiren/amlodipine a induit des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique/diastolique de 4,0/2,2 mmHg et 7,6/4,7 mmHg pour des doses de 150/10 mg et 300/10 mg respectivement, par rapport à 10 mg d'amlodipine (le sous-groupe est composé de patients sans résultats aberrants, définis comme une différence de PAS  $\geq$  10 mmHg à la valeur initiale ou à la valeur finale).

Dans une étude chez 545 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment à 5 mg d'amlodipine, l'association d'aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg a induit une réduction de la pression artérielle plus importante que pour les patients restant sous 5 mg d'amlodipine.

Dans une étude en plan factoriel de 8 semaines randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, ayant randomisée 1 688 patients, présentant une hypertension légère à modérée, le traitement par Rasilamlo à des doses allant de 150 mg/5 mg à 300 mg/10 mg a permis des réductions moyennes dose-dépendantes de la pression artérielle (systolique/diastolique) cliniquement significatives se situant entre 20,6/14,0 mmHg et 23,9/16,5 mmHg respectivement, comparées à 15,4/10,2 mmHg avec 300 mg d'aliskiren, 21,0/13,8 mmHg avec 10 mg d'amlodipine et 6,8/5,4 mmHg avec le placebo dans une population de patients avec une pression artérielle moyenne à l'état basal de 157,3/99,7 mmHg. Elles étaient statistiquement significatives par rapport au placebo et à l'aliskiren pour toutes les doses. Avec l'association, les réductions de pression artérielle ont été maintenues pendant la totalité de l'intervalle de dose de 24-heures. Dans un sous-groupe de 1 069 patients, Rasilamlo a induit des réductions moyennes de pression artérielle (systolique/diastolique) situées entre 20,6/13,6 mmHg et 24,2/17,3 mmHg (le sous groupe de patients sans résultats aberrants, définis comme une PAS  $\geq$  10 mmHg à valeur initiale ou à la valeur finale).

La sécurité d'emploi de Rasilamlo a été évaluée dans des études d'une durée allant jusqu'à un an.

Les effets de Rasilamlo sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toute cause ainsi que sur la morbidité cardiovasculaire et l'atteinte des organes cibles ne sont actuellement pas connus.

Rasilamlo a été administré à plus de 2 800 patients dans les études cliniques achevées, dont 372 patients traités pendant un an ou plus. Le traitement par Rasilamlo à des doses allant jusqu'à 300 mg/10 mg a entraîné une incidence globale d'événements indésirables similaire aux composants en monothérapie. Il n'a pas été observé de corrélation entre l'incidence d'événements indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou l'origine ethnique. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables nouveaux apparus spécifiquement avec Rasilamlo, en plus de ceux connus pour être associés à chaque monothérapie. Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo menée chez 1 688 patients présentant une hypertension légère à modérée, les taux d'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable clinique ont été de 1,7 % chez les patients traités par Rasilamlo *versus* 1,5 % chez les patients recevant le placebo.

### Aliskiren

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

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

### *Hypertension*

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

Des études réalisées avec l'aliskiren utilisé en monothérapie ont montré des effets antihypertenseurs comparables à ceux d'autres classes de médicaments antihypertenseurs, dont les IEC et les ARAII. Comparé à un diurétique (hydrochlorothiazide - HCTZ), 300 mg d'aliskiren abaisse la pression artérielle systolique/diastolique de 17,0/12,3 mmHg en comparaison à 14,4/10,5 mmHg pour l'HCTZ 25 mg après 12 semaines de traitement.

Des études sont disponibles en association avec l'aliskiren associé à l'hydrochlorothiazide (diurétique) et à l'aténolol (bêtabloquant). Ces associations étaient bien tolérées. L'aliskiren a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide.

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

Dans une étude de 8 semaines conduite chez 754 patients âgés hypertendus ( $\geq 65$  ans) et chez des patients très âgés (30 %  $\geq 75$  ans) l'aliskiren aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg a permis une réduction statistiquement significative de la pression artérielle (à la fois systolique et diastolique) supérieure par rapport au placebo. Aucun effet hypotenseur supplémentaire n'a été observé avec 300 mg d'aliskiren par rapport à 150 mg d'aliskiren. Les trois doses ont été bien tolérées chez les patients âgés et très âgés.

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

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

Les taux combinés de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'attaque cardiaque récurrente, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite ressuscitée ont été similaires dans le groupe aliskiren et dans le groupe placebo. Toutefois, chez les patients recevant de l'aliskiren, les taux d'hyperkaliémie, d'hypotension et de dysfonction rénale ont été significativement plus élevés par rapport au groupe placebo.

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

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

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

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

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

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

#### *Electrophysiologie cardiaque*

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

#### Amlodipine

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Utilisation chez des patients présentant une insuffisance cardiaque*

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

#### *Utilisation chez les patients hypertendus*

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

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

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

#### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Aliskiren

#### *Absorption*

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

### *Transporteurs*

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

### *Distribution*

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

### *Biotransformation et élimination*

La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures). L'aliskiren s'élimine principalement dans les selles sous forme inchangée (78 %). Environ 1,4 % de la dose orale totale est métabolisé. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne est d'environ 9 l/h.

### *Linéarité*

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

### *Population pédiatrique*

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

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

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

## Amlodipine

### *Absorption*

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

### *Distribution*

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

### *Biotransformation et élimination*

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

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

### *Linéarité*

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

### Aliskiren/amlodipine

Après administration orale de Rasilamlo, la concentration plasmatique maximale moyenne est atteinte en 3 heures pour l'aliskiren et 8 heures pour l'amlodipine. Après administration à jeun, la vitesse et l'ampleur de l'absorption de Rasilamlo sont similaires à celles de l'aliskiren et de l'amlodipine administrés en monothérapie. Aucune étude de bioéquivalence avec prise de repas légers n'a été menée avec Rasilamlo.

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

### Caractéristiques des patients

#### *Aliskiren*

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

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

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été étudiée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale. Suite à une administration quotidienne en prise unique chez les sujets présentant une altération de la fonction rénale, l'ASC relative et la  $C_{max}$  de l'aliskiren à l'état d'équilibre ont été de 0,8 à 2 fois plus élevées par rapport aux taux observés chez des sujets sains. Cependant, ces modifications n'étaient pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie initiale d'aliskiren n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). L'aliskiren n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

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

#### *Amlodipine*

Le temps d'obtention des concentrations plasmatiques maximales d'amlodipine est similaire chez les patients âgés et chez les patients jeunes. Chez les patients âgés, la clairance de l'amlodipine a tendance à diminuer, entraînant des augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination. Les augmentations de l'ASC et de la demi-vie d'élimination chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive étaient conformes aux attentes pour le groupe d'âge des patients dans cette étude (voir rubrique 4.4).

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

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

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

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

#### Aliskiren

Le potentiel carcinogène a été évalué lors d'une étude de 2 ans réalisée chez le rat et lors d'une étude de 6 mois réalisée chez la souris transgénique. Aucun potentiel carcinogène n'a été détecté. Un adénome colique et un adénocarcinome caecal rapportés chez le rat à la dose de 1 500 mg/kg/jour n'ont pas été statistiquement significatifs. Bien que l'aliskiren ait un potentiel irritant connu, les marges de sécurité obtenues chez l'homme lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains à la dose de 300 mg ont été considérées comme convenables avec un facteur 9 à 11 pour les concentrations fécales ou un facteur 6 pour les concentrations au niveau des muqueuses, par rapport à l'étude de carcinogénicité réalisée chez le rat à 250 mg/kg/jour.

Lors d'études de mutagénicité réalisées *in vitro* et *in vivo*, l'aliskiren s'est montré dénué de potentiel mutagène. Les essais incluaient des essais *in vitro* réalisés sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que des évaluations *in vivo* réalisées chez le rat.

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

Les études de pharmacologie de sécurité n'ont révélé aucun effet indésirable sur le système nerveux central, respiratoire ou cardiovasculaire. Les résultats des études de toxicité à doses répétées chez l'animal étaient en rapport avec le potentiel irritant local connu ou les effets pharmacologiques attendus de l'aliskiren.

#### *Études chez l'animal juvénile*

Une étude de toxicité à doses répétées a été menée chez des rats juvéniles âgés de 8 jours pendant 4 semaines, durant lesquelles des doses de 30, 100 ou 300 mg/kg/jour d'aliskiren leur ont été administrées. Une forte mortalité aiguë (quelques heures après) et une morbidité sévère ont été observées à 100 et 300 mg/kg/jour (2,3 et 6,8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH] exprimée en mg/m<sup>2</sup> et administrée à un patient adulte de 60 kg) sans avoir pu identifier la cause de la mort et sans signes ou symptômes avant-coureurs. Le ratio de la dose létale de 100 mg/kg/jour et de la dose maximale sans effet nocif observé (DMSENO) de 30 mg/kg/jour est plus faible que prévu.

Une autre étude de toxicité à doses répétées a été menée chez des rats juvéniles âgés de 14 jours pendant 8 semaines, durant lesquelles des doses de 30, 100 ou 300 mg/kg/jour d'aliskiren leur ont été administrées. Une mortalité différée a été observée à 300 mg/kg/jour (8,5 fois la DMRH exprimée en mg/m<sup>2</sup> et administrée à un patient adulte de 60 kg) sans avoir pu identifier la cause de la mort.

Parmi les rats juvéniles ayant survécu, aucun effet n'a été observé sur le comportement et la capacité de reproduction.

L'exposition plasmatique à l'aliskiren (ASC) observée chez les rats âgés de 8 jours était presque 4 fois plus élevée que celle observée chez les rats âgés de 14 jours à la dose de 100 mg/kg/jour. L'exposition plasmatique à l'aliskiren observée chez les rats âgés de 14 jours était 85 à 387 fois plus élevée que celle observée chez des rats adultes âgés de 64 jours.

Une étude avec administration d'une dose unique a été réalisée chez des rats juvéniles âgés de 14, 21, 24, 28, 31 et 36 jours. Aucune mortalité ni toxicité significative n'a été observée. L'exposition plasmatique était environ 100 fois plus élevée chez les rats âgés de 14 jours et 3 fois plus élevée chez les rats âgés de 21 jours par rapport aux rats adultes.

Une étude mécaniste a été réalisée afin d'étudier la relation entre l'âge, l'exposition à l'aliskiren et l'expression ainsi que la maturation de MDR1 et d'OATP2 chez le rat. Les résultats ont montré que les effets de l'exposition à l'aliskiren sur le développement étaient corrélés à l'ontogénie des transporteurs ainsi qu'à leur maturation dans le jéjunum, le foie, le rein et le cerveau.

La pharmacocinétique de l'aliskiren a été évaluée chez des rats âgés de 8 à 28 jours après administration par voie intraveineuse de 3 mg/kg d'aliskiren. La clairance de l'aliskiren augmentait avec l'âge. La clairance des rats âgés de 8 et 14 jours était similaire, mais ne représentait que 23 % environ de la clairance observée chez les rats âgés de 21 jours et 16 % de celle observée chez les rats âgés de 28 jours.

Ces études indiquent que l'exposition excessive à l'aliskiren (> 400 fois plus élevée chez les rats âgés de 8 jours par rapport aux rats adultes) et la forte toxicité aiguë observées chez les rats juvéniles sont dues à l'immaturité de MDR1, ce qui laisse penser qu'il existe un risque de surexposition à l'aliskiren chez les enfants dont les transporteurs MDR1 sont immatures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

#### Amlodipine

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

#### *Reprotoxicité*

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

### *Altération de la fécondité*

Il n'a été observé aucun effet sur la fécondité chez des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles pendant 14 jours avant l'accouplement) à des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (huit fois\* la dose maximale recommandée chez l'homme de 10 mg sur une base en mg/m<sup>2</sup>). Dans une autre étude menée chez le rat dans laquelle les rats mâles ont été traités par du bésilate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose administrée chez l'homme basée en mg/kg, on a trouvé une diminution des taux plasmatiques de l'hormone folliculo-stimulante et de la testostérone et ainsi qu'une diminution de la densité du sperme et du nombre de spermatozoïdes matures et de cellules de Sertoli.

### *Pouvoirs cancérogène et mutagène*

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

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

\* Sur la base d'un patient pesant 50 kg

### Rasilamlo

Les données de sécurité préclinique ont montré que l'association d'aliskiren et d'amlodipine était bien tolérée chez le rat. Les résultats des études de toxicité par voie orale de 2 et 13 semaines chez le rat correspondaient à ceux observés avec l'aliskiren et l'amlodipine lorsque les deux substances actives sont administrées en monothérapie. Il n'a pas été observé de nouvelles toxicités ou d'augmentation de la sévérité des toxicités associées à chaque composant.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Povidone  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre

#### Pelliculage

Hypromellose  
Macrogol  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Plaquettes thermoformées PVC/PCTFE – Alu :  
18 mois

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

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées calendrier PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :  
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56, 98 comprimés  
Conditionnement multiple contenant 280 comprimés (20 boîtes de 14)

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

Plaquettes thermoformées calendrier PA/Alu/PVC – Alu :  
Conditionnement simple contenant 14, 28, 56 comprimés  
Conditionnement multiple contenant 98 comprimés (2 boîtes de 49) et 280 comprimés (20 boîtes de 14)

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/043-056

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

Date de première autorisation : 14 avril 2011

Date de dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**ANNEXE II**

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

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Italie

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

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

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

## A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT SIMPLE/ ÉTUI CARTON POUR  
CONDITIONNEMENT UNITAIRE (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à  
l'unité)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

14 comprimés  
28 comprimés  
30 comprimés  
56 comprimés  
56x1 comprimés  
90 comprimés  
98 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/001	14 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/010	14 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/002	28 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/011	28 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/003	30 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/004	56 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/012	56 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/007	56x1 comprimés (plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/005	90 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/006	98 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49x1 comprimés.  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.  
Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/013	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/009	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.  
Conditionnement multiple comprenant 280 (20 boîtes de 14) comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/013	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/009	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)  
PLAQUETTE THERMOFORMÉE CALENDRIER UNIQUEMENT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES PRÉDÉCOUPÉE POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ  
(PCTFE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimés  
Aliskiren/amlodipine

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT SIMPLE/ ÉTUI CARTON POUR  
CONDITIONNEMENT UNITAIRE (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à  
l'unité)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren) et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

14 comprimés  
28 comprimés  
30 comprimés  
56 comprimés  
56x1 comprimés  
90 comprimés  
98 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/015	14 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/024	14 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/016	28 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/025	28 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/017	30 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/018	56 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/026	56 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/021	56x1 comprimés (plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/019	90 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/020	98 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren) et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49x1 comprimés.  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.  
Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/027	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/023	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren) et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.  
Conditionnement multiple comprenant 280 (20 boîtes de 14) comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/027	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/023	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)  
PLAQUETTE THERMOFORMÉE CALENDRIER UNIQUEMENT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES PRÉDÉCOUPÉE POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ  
(PCTFE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimés  
Aliskiren/amlodipine

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT SIMPLE/ ÉTUI CARTON POUR  
CONDITIONNEMENT UNITAIRE (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à  
l'unité)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

14 comprimés  
28 comprimés  
30 comprimés  
56 comprimés  
56x1 comprimés  
90 comprimés  
98 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/029	14 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/038	14 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/030	28 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/039	28 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/031	30 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/032	56 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/040	56 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/035	56x1 comprimés (plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/033	90 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/034	98 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49x1 comprimés.  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.  
Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/041	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/037	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.  
Conditionnement multiple comprenant 280 (20 boîtes de 14) comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/041	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/037	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)  
PLAQUETTE THERMOFORMÉE CALENDRIER UNIQUEMENT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES PRÉDÉCOUPÉE POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ  
(PCTFE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimés  
Aliskiren/amlodipine

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON POUR CONDITIONNEMENT SIMPLE/ ÉTUI CARTON POUR  
CONDITIONNEMENT UNITAIRE (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à  
l'unité)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren) et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

14 comprimés  
28 comprimés  
30 comprimés  
56 comprimés  
56x1 comprimés  
90 comprimés  
98 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/043	14 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/052	14 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/044	28 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/053	28 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/045	30 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/046	56 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/054	56 comprimés (plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/049	56x1 comprimés (plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/047	90 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/048	98 comprimés (plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren) et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49 comprimés.  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 49x1 comprimés.  
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 20 boîtes, contenant chacune 14 comprimés.  
Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/055	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/050	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/051	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/056	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate d'aliskiren) et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate d'amlodipine).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

Conditionnement multiple comprenant 98 (2 boîtes de 49) comprimés.  
Conditionnement multiple comprenant 280 (20 boîtes de 14) comprimés.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/686/055	98 comprimés (2x49, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/050	98 comprimés (2x49x1, plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/051	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/056	280 comprimés (20x14, plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)  
PLAQUETTE THERMOFORMÉE CALENDRIER UNIQUEMENT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/amlodipine

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES PRÉDÉCOUPÉE POUR DÉLIVRANCE À L'UNITÉ  
(PCTFE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimés  
Aliskiren/amlodipine

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

## Notice : Information de l'utilisateur

**Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimés pelliculés**  
**Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimés pelliculés**  
**Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimés pelliculés**  
**Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimés pelliculés**  
Aliskiren/amlodipine

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

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

### Que contient cette notice ?

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

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

#### Qu'est-ce que Rasilamlo

Rasilamlo contient deux substances actives, appelées aliskiren et amlodipine. Ces deux substances aident à contrôler la pression artérielle élevée (hypertension).

L'aliskiren est un inhibiteur de la rénine. Il diminue la quantité d'angiotensine II que le corps peut produire. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La diminution de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.

L'amlodipine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs calciques, qui aident à contrôler la pression artérielle élevée. L'amlodipine provoque une dilatation et un relâchement des vaisseaux sanguins, ce qui fait baisser la pression artérielle.

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

#### Dans quel cas Rasilamlo est-il utilisé

Rasilamlo est utilisé pour traiter l'hypertension chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'amlodipine administrés seuls.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Rasilamlo

### Ne prenez jamais Rasilamlo

- si vous êtes allergique à l'aliskiren ou à l'amlodipine, à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ou à d'autres médicaments dérivés de la dihydropyridine (appelés inhibiteurs calciques).
- si vous avez été sujet aux formes suivantes d'angioedèmes (difficultés pour respirer, ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue) :
  - angioedèmes en prenant de l'aliskiren
  - angioedèmes héréditaires
  - angioedèmes sans cause connue
- si vous êtes entre le troisième et le neuvième mois de grossesse.
- si vous prenez l'un des médicaments ci-après :
  - ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique)
  - itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons)
  - quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque)
- si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
  - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramiprilou
  - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan
- si le patient est âgé de moins de 2 ans.
- si vous avez une pression artérielle très basse.
- si vous présentez un choc, y compris un choc cardiogénique.
- si vous présentez un rétrécissement de la valve aortique cardiaque (sténose aortique).
- si vous présentez une insuffisance cardiaque après une crise cardiaque aiguë.

**Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Rasilamlo et parlez-en à votre médecin.**

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rasilamlo.

- si vous souffrez de vomissements ou de diarrhée ou si vous prenez un diurétique (un médicament destiné à augmenter la quantité d'urine que vous produisez).
- si vous avez déjà présenté des angioedèmes (difficultés pour respirer ou pour avaler, ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue). Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Rasilamlo et contactez votre médecin.
- si vous êtes traité(e) par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
  - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramiprilou
  - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan.
- si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
- si vous avez une maladie du cœur.
- si vous suivez un régime pauvre en sel.
- si votre débit urinaire a nettement diminué depuis 24 heures ou plus et/ou si vous avez des problèmes de reins graves (ex. nécessitant des dialyses) ou si vous présentez un rétrécissement ou une obstruction des artères qui apportent le sang aux reins.
- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si Rasilamlo peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.

- si vous avez une maladie du foie (insuffisance hépatique).
- si vous présentez une sténose de l'artère rénale (rétrécissement des vaisseaux sanguins qui irriguent un des deux reins ou les deux reins).
- si vous présentez une insuffisance cardiaque congestive grave (un type de maladie cardiaque au cours de laquelle le cœur ne peut pas suffisamment pomper de sang pour le corps).

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

Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais Rasilamlo ».

### **Enfants et adolescents**

Rasilamlo est destiné à être utilisé chez l'adulte.

Rasilamlo ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans. Il ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, et son utilisation est déconseillée chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans.

### **Personnes âgées**

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

### **Autres médicaments et Rasilamlo**

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

### **Prévenez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :**

- un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » ou « un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne prenez jamais Rasilamlo » et « Avertissements et précautions »).
- des médicaments utilisés pour faire baisser la pression artérielle, des diurétiques (médicaments destinés à augmenter la quantité d'urine que vous produisez), en particulier des médicaments épargneurs de potassium, des suppléments de potassium, des substituts de sel contenant du potassium, ou de l'héparine.
- kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections par des champignons.
- vérapamil, un médicament utilisé pour diminuer la pression artérielle élevée, pour corriger le rythme cardiaque ou pour traiter l'angine de poitrine.
- clarithromycine, télichromycine, érythromycine, qui sont des antibiotiques utilisés pour traiter les infections.
- amiodaroné, un médicament utilisé pour traiter les anomalies du rythme cardiaque.
- atorvastatine, un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol.
- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- antiépileptiques (par exemple : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone).
- rifampicine, un médicament utilisé pour prévenir ou traiter les infections.
- Millepertuis (*hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression.
- certains types de médicaments contre la douleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (utilisés particulièrement chez les patients de plus de 65 ans).
- diltiazem, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.
- ritonavir, un médicament utilisé pour traiter les infections virales.

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

- furosémide ou torasémide, médicaments appartenant à la classe des diurétiques, utilisés pour augmenter la quantité d'urine que vous produisez et également utilisés pour traiter certaines maladies du cœur (insuffisance cardiaque) ou les œdèmes (gonflement).
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que le kétoconazole.

**Rasilamlo avec des aliments et boissons**

Vous devez éviter de prendre ce médicament avec du jus de fruits et/ou des boissons contenant des extraits de plantes (y compris des tisanes).

**Grossesse**

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

**Allaitement**

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. Rasilamlo est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'amlodipine, l'un des principes actifs de Rasilamlo, peut provoquer des sensations vertigineuses et une somnolence. Si vous ressentez ces symptômes, vous ne devez ni conduire ni utiliser des outils ou des machines.

**3. Comment prendre Rasilamlo**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin et ne dépassez pas la dose recommandée. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie habituelle de Rasilamlo est d'un comprimé par jour.

L'effet sur la pression artérielle est visible en une semaine et l'effet maximal est atteint en 4 semaines environ. Si votre pression artérielle n'est pas contrôlée après 4 à 6 semaines, votre médecin pourra adapter votre dose.

**Mode d'administration**

Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Vous devez prendre ce médicament avec un repas léger une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour. Vous devez éviter de prendre ce médicament avec du jus de fruits et/ou des boissons contenant des extraits de plantes (y compris des tisanes). Pendant votre traitement, votre médecin pourra ajuster votre dose en fonction de la réponse de votre pression artérielle.

**Si vous avez pris plus de Rasilamlo que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés de Rasilamlo, parlez-en immédiatement à un médecin. Vous pourriez nécessiter des soins médicaux.

### **Si vous oubliez de prendre Rasilamlo**

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte puis prenez la dose suivante au moment habituel. Si vous constatez l'oubli d'une dose seulement le jour suivant, vous devez simplement prendre le comprimé suivant au moment habituel. **Ne prenez pas** de dose double (deux comprimés à la fois) pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

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

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

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

Des évanouissements et/ou des sensations vertigineuses liées à une pression artérielle basse peuvent survenir au début du traitement par Rasilamlo. Si vous présentez ces symptômes, prévenez **immédiatement** votre médecin.

Comme avec toute association de deux substances actives, la survenue d'effets indésirables associés à chaque composant ne peut être exclue. Les effets indésirables précédemment rapportés avec l'une des deux substances actives (aliskiren et amlodipine) de Rasilamlo et listés ci-dessous peuvent survenir avec Rasilamlo.

#### **Certains effets indésirables peuvent être graves :**

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

- Réactions cutanées graves (nécrolyse épidermique toxique et/ou réactions au niveau de la muqueuse buccale – rougeur cutanée, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau, fièvre) (*peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100*).
- Réaction allergique sévère avec des symptômes tels que : éruption cutanée, démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, difficultés à respirer, sensations vertigineuses (*rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000*).
- Nausée, perte d'appétit, urine foncée ou jaunissement de la peau ou des yeux (pouvant être les signes d'une atteinte hépatique) (*fréquence indéterminée*).

## **Les autres effets indésirables peuvent inclure :**

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- pression artérielle basse
- gonflement, y compris gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdèmes périphériques)
- diarrhée
- douleurs articulaires (arthralgie)
- taux élevé de potassium dans le sang
- sensations vertigineuses
- somnolence
- maux de tête
- bouffées de chaleur
- douleur abdominale
- nausées
- fatigue
- palpitations (conscience de vos battements cardiaques)

**Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- éruption cutanée (pouvant également être un signe de réactions allergiques ou d'angioedèmes – voir les effets indésirables rares ci-dessous)
- troubles rénaux y compris insuffisance rénale aiguë (diminution importante du débit urinaire)
- réactions cutanées graves (nécrolyse épidermique toxique et/ou réactions au niveau de la muqueuse buccale – rougeur cutanée, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau, fièvre)
- toux
- démangeaison
- éruption cutanée (y compris éruption avec démangeaisons et urticaire)
- élévation des enzymes hépatiques
- insomnie
- changements d'humeur (y compris anxiété)
- dépression
- tremblements
- perturbations du goût
- perte de conscience temporaire soudaine
- diminution de la sensibilité de la peau
- fourmillements ou engourdissement
- troubles de la vision (y compris vision double)
- bourdonnements dans les oreilles
- essoufflement
- nez qui coule
- vomissements
- gêne gastrique après les repas
- modifications du transit intestinal (y compris diarrhée et constipation)
- bouche sèche
- chute des cheveux
- plaques violettes sur la peau
- coloration anormale de la peau
- transpiration excessive
- éruption cutanée généralisée
- douleurs musculaires
- crampes musculaires

- douleurs dans le dos
- difficultés pour uriner
- besoin d'uriner pendant la nuit
- besoin fréquent d'uriner
- impuissance
- augmentation du volume des seins chez les hommes
- douleurs dans la poitrine
- faiblesse
- douleurs
- sensation de malaise
- prise de poids
- perte de poids

**Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- réaction allergique sévère (réaction anaphylactique)
- réactions allergiques (hypersensibilité) et angioœdèmes (dont les symptômes peuvent comprendre des difficultés pour respirer ou pour avaler, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une urticaire ou un gonflement du visage, des mains et des pieds, des yeux, des lèvres et/ou de la langue, des sensations vertigineuses)
- augmentation du niveau de créatinine dans le sang
- rougeur cutanée (érythème)
- confusion

**Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- taux faible de globules blancs et de plaquettes sanguines
- taux élevé de sucre dans le sang
- augmentation de la raideur musculaire et impossibilité d'étendre les muscles
- sensations d'engourdissement ou de fourmillements avec sensation de brûlure dans les doigts et les orteils
- crise cardiaque
- battements de cœur irréguliers
- inflammation des vaisseaux sanguins
- douleur intense dans le haut de l'estomac
- inflammation de la muqueuse gastrique
- saignement, sensibilité ou gonflement des gencives
- inflammation du foie
- anomalies des tests hépatiques
- réaction cutanée avec peau rouge et qui pèle, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche
- peau sèche, éruption cutanée, éruption avec démangeaisons
- éruption cutanée avec desquamation ou peau qui pèle
- éruption cutanée, rougeur de la peau, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, peau qui pèle, fièvre
- gonflement, principalement du visage et de la gorge
- sensibilité accrue de la peau au soleil.

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- vertiges avec sensation rotatoire
- taux faible de sodium dans le sang.

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

### **5. Comment conserver Rasilamlo**

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

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

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

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

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Rasilamlo**

- Chaque comprimé pelliculé de Rasilamlo 150 mg/5 mg contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate). Les autres composants sont cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).
- Chaque comprimé pelliculé de Rasilamlo 150 mg/10 mg contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate). Les autres composants sont cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc and oxyde de fer jaune (E172).
- Chaque comprimé pelliculé de Rasilamlo 300 mg/5 mg contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 5 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate). Les autres composants sont cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc and oxyde de fer jaune (E172).
- Chaque comprimé pelliculé de Rasilamlo 300 mg/10 mg contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 10 mg d'amlodipine (sous forme de bésylate). Les autres composants sont cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, macrogol, talc and oxyde de fer jaune (E172).

#### **Qu'est-ce que Rasilamlo et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Rasilamlo 150 mg/5 mg sont ovales, convexes, de couleur jaune clair, portant l'inscription « T2 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Rasilamlo 150 mg/10 mg sont ovales, convexes, de couleur jaune, portant l'inscription « T7 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Rasilamlo 300 mg/5 mg sont ovales, convexes, de couleur jaune foncé, portant l'inscription « T11 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Rasilamlo 300 mg/10 mg sont ovales, convexes, de couleur brun-jaune, portant l'inscription « T12 » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Rasilamlo est disponible en boîtes contenant 14, 28, 56 ou 98 comprimés (en plaquettes thermoformées calendrier), 30 ou 90 comprimés (en plaquettes thermoformées ordinaires) et 56x1 comprimés (en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité).

Il est également disponible sous forme de conditionnements multiples de 98 comprimés (2 boîtes de 49) et 280 comprimés (20 boîtes de 14) en plaquettes thermoformées calendrier et de 98x1 comprimés (2 boîtes de 49x1) en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations ou tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

#### **Fabricant**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

#### **Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

#### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS RECOMMANDANT LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

## Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'aliskiren/aliskiren, amlodipine/aliskiren, hydrochlorothiazide, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au cours de la notification, un certain nombre d'effets indésirables graves et non graves issus des données post-commercialisation concernant les « hyponatrémies » ont suscité des interrogations conduisant au dépôt d'une revue cumulative par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). La revue cumulative a retrouvé 187 cas parmi lesquels 57 étaient suffisamment documentés, dont 8 cas pour lesquels un lien de causalité ne pouvait être exclu. Dans 3 cas supplémentaires pour lesquels une hyponatrémie sévère a été associée avec des symptômes neurologiques tels qu'un œdème cérébral ou une confusion majeure et un œdème cérébral, la causalité n'a également pas pu être exclue.

Le titulaire de l'AMM a soumis une analyse avec 1 407 cas de « dyspnée », pour 13 de ces cas il y avait un arrêt positif et trois cas avaient une réintroduction positive. Le PRAC a estimé que les cas d'arrêt et de réintroduction constituaient une information importante sur le lien de causalité, contribuant à confirmer le signal de sécurité.

Par conséquent, au regard des données disponibles concernant l'aliskiren/aliskiren, amlodipine/aliskiren, hydrochlorothiazide, le PRAC estime que les modifications des informations produit sont justifiées. Le CHMP est en accord avec les conclusions scientifiques émises par le PRAC.

### Motifs recommandant la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'aliskiren/aliskiren, amlodipine/aliskiren, hydrochlorothiazide le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de l'aliskiren/aliskiren, amlodipine/aliskiren, hydrochlorothiazide est favorable sous réserve des modifications proposées des informations « produit ».

Le CHMP recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.