

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Ce médicament n'est plus autorisé

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés  
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

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

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 25 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 24,5 mg d'amidon de blé.

### Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 50 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 49 mg d'amidon de blé.

### Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

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

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 25 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 24,5 mg d'amidon de blé.

### Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 50 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 49 mg d'amidon de blé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

### Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, biconvexe, ovoïde portant l'inscription « LCI » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

### Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune pâle, biconvexe, ovoïde portant l'inscription « CLL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

### Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc violet, biconvexe, ovoïde portant l'inscription « CVI » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

## Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune clair, biconvexe, ovoïde portant l'inscription « CVV » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes.

Rasilez HCT est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Rasilez HCT est indiqué en traitement de substitution chez les patients dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide co-administrés à la même dose que dans l'association.

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

#### Posologie

La dose recommandée de Rasilez HCT est d'un comprimé par jour.

L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en 1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines.

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

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.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren 150 mg ou l'hydrochlorothiazide 12,5 mg en monothérapie.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren 150 mg ou l'hydrochlorothiazide 25 mg en monothérapie ou par Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren 300 mg ou l'hydrochlorothiazide 12,5 mg en monothérapie ou par Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'aliskiren 300 mg ou l'hydrochlorothiazide 25 mg en monothérapie ou par Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg ou par Rasilez HCT 150 mg/25 mg.

Si la pression artérielle reste non contrôlée après 2-4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 300 mg/25 mg par jour de Rasilez HCT. La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la réponse clinique du patient.

#### *Posologie en traitement de substitution*

Pour des raisons de commodité, les patients traités par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide sous forme de comprimés séparés peuvent prendre à la place un comprimé de l'association fixe Rasilez HCT contenant les mêmes doses de composants.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

Du fait du composant hydrochlorothiazide, l'utilisation de Rasilez HCT est contre-indiquée chez les patients présentant une anurie et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (débit de

filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Rasilez HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou une maladie évolutive du foie. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

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

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 Rasilez HCT chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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

#### Mode d'administration

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

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres dérivés sulfamidés.
- Antécédents d'angioedèmes avec l'aliskiren.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Anurie.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Hyponatrémie, hypercalcémie, hyperuricémie symptomatique et hypokaliémie réfractaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'utilisation concomitante d'aliskiren est contre-indiquée avec la ciclosporine et l'itraconazole, deux inhibiteurs hautement puissants de la glycoprotéine-P (gp-P), ainsi qu'avec d'autres inhibiteurs puissants de la gp-P (ex. quinidine) (voir rubrique 4.5).
- L'association de Rasilez HCT à des médicaments contenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) 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).
- 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

##### Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

##### Informations générales

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

##### 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 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

L'aliskiren doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe fonctionnelle III-IV de la New York Heart Association (NYHA)) (voir rubrique 5.1). Rasilez HCT doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque en raison de données limitées concernant l'efficacité clinique et la tolérance.

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

##### Risque d'hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique peut apparaître après l'initiation du traitement par Rasilez HCT dans les cas suivants :

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

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

##### Déséquilibre électrolytique

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

stabilisation de l'équilibre potassique. Bien que les diurétiques thiazidiques puissent entraîner le développement d'une hypokaliémie, l'administration concomitante d'aliskiren peut réduire l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse importante, les patients ayant un apport oral d'électrolytes inadéquat et les patients recevant un traitement concomitant avec des corticoïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (voir rubriques 4.5 et 4.8).

A l'inverse, des augmentations de la kaliémie ont été observées avec l'aliskiren au cours de la commercialisation et celles-ci peuvent être exacerbées par l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Conformément à la pratique clinique courante, il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction rénale y compris les électrolytes sériques si une administration concomitante est jugée nécessaire (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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

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

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

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

#### Insuffisance rénale et transplantation rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une azotémie chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. En cas d'administration de Rasilez HCT chez des patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé de surveiller régulièrement les électrolytes sériques, notamment les taux de potassium, de créatinine et d'acide urique. Rasilez HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une anurie (voir rubrique 4.2 et 4.3).

Il n'existe pas de données concernant l'administration de Rasilez HCT chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Rasilez HCT doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente en raison des données cliniques limitées relatives à l'efficacité et à la sécurité d'emploi.

Des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré en présence de conditions prédisposant à une dysfonction rénale telles qu'une hypovolémie (ex. due à une perte de sang, à une diarrhée sévère 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.

### Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de Rasilez HCT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Rasilez HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ou une maladie évolutive du foie. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

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

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 et hypertension rénovasculaire

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

### Réactions anaphylactiques et angioedèmes

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

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

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

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

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

Les patients ayant des antécédents d'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, Rasilez HCT 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.

#### Lupus érythémateux

Des cas d'exacerbation ou d'activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide. En cas de signes ou de suspicion clinique de lupus érythémateux (LE), le traitement par Rasilez HCT doit être rapidement interrompu et un traitement adéquat et un suivi doivent être instaurés jusqu'à la résolution complète et durable des signes et symptômes.

#### Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides et d'acide urique. Il peut être nécessaire d'adapter les doses d'insuline ou des hypoglycémifiants oraux chez les patients diabétiques.

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

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

#### Photosensibilité

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

#### Effusion uvéale, myopie sévère et glaucome secondaire à angle fermé

Les sulfonamides ou dérivés de sulfonamide peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique conduisant à une effusion uvéale avec troubles du champ visuel, une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire, et surviennent typiquement dans les quelques heures à semaines après l'initiation du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement initial consiste à interrompre la prise du médicament le plus rapidement possible. Un ou des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Des antécédents allergiques aux sulfamides ou à la pénicilline sont des facteurs de risque dans le développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

#### Général

Une diminution excessive de la pression artérielle chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire ischémique peut provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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



### Excipients

Rasilez HCT contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Rasilez HCT contient de l'amidon de blé. L'amidon de blé dans ce médicament a une très faible teneur en gluten (moins de 100 ppm) et il est très peu probable qu'il entraîne des problèmes si vous êtes atteints de la maladie cœliaque. Une unité de dose ne contient pas plus de 100 microgrammes de gluten. Si vous êtes allergique au blé (autre que la maladie cœliaque), vous ne devez pas prendre ce médicament. Vous devez consulter votre médecin avant de prendre ce médicament.

### Population pédiatrique

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

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

### Informations sur les interactions de Rasilez HCT

#### *Médicaments agissant sur la kaliémie*

L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide est atténué par l'effet d'épargne potassique de l'aliskiren. Cependant, cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique est susceptible d'être potentialisé par d'autres médicaments associés à une déplétion potassique et à une hypokaliémie (par exemple les autres diurétiques hypokaliémiants, les corticoïdes, les laxatifs, l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G, les dérivés de l'acide acétylsalicylique). A l'inverse, l'utilisation concomitante d'autres substances agissant sur le SRAA, d'AINS ou de substances augmentant la kaliémie (ex. diurétiques épargneurs du potassium, suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, héparine) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. Si une administration concomitante avec une substance agissant sur la kaliémie est jugée nécessaire, des précautions devront être prises (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### *Médicaments influencés par des perturbations de la kaliémie*

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

#### *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de COX-2), acide acétylsalicylique et AINS non sélectifs*

Les AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur de l'aliskiren. Les AINS peuvent aussi diminuer les effets diurétiques et antihypertenseurs de l'hydrochlorothiazide.

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

#### *Autres médicaments antihypertenseurs :*

L'effet antihypertenseur de Rasilez HCT peut être majoré en cas d'administration concomitante d'autres agents antihypertenseurs. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'autres agents antihypertenseurs.

## Informations supplémentaires 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).

### Associations déconseillées (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, Rasilez HCT 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 Rasilez HCT.

#### Double blocage du SRAA avec l'aliskiren, les ARA II ou les IEC

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

### Associations nécessitant des précautions d'emploi

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

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

#### *Inhibiteurs modérés de la gp-P*

L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) ou de vérapamil (240 mg) avec l'aliskiren (300 mg) a entraîné une augmentation de 76 % ou 97 % de l'ASC de l'aliskiren, respectivement. En présence de kétoconazole ou de vérapamil, on s'attend à ce que les taux plasmatiques d'aliskiren

atteignent les valeurs que l'on obtiendrait en cas de doublement de la dose d'aliskiren ; au cours d'études cliniques contrôlées, l'administration de doses d'aliskiren allant jusqu'à 600 mg, soit le double de la dose thérapeutique maximale recommandée, s'est avérée bien tolérée. Les études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskiren et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale d'aliskiren et diminue l'excrétion biliaire. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'aliskiren est administré avec le kétoconazole, le vérapamil ou d'autres inhibiteurs modérés de la gp-P (clarithromycine, tétracycline, érythromycine, amiodarone).

#### *Médicaments agissant sur la kaliémie*

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

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

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

#### *Furosémide et torasémide*

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

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

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

#### *Warfarine*

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

#### *Interaction avec les aliments*

Bien qu'il ait été montré que les repas (à faible ou haute teneur en graisse) réduisent de façon substantielle l'absorption de l'aliskiren, l'efficacité de l'aliskiren s'est montrée similaire qu'il soit pris avec un repas léger ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2). Les données cliniques disponibles ne

suggèrent pas d'effet additif des différents types d'aliments et/ou de boissons, cependant la possibilité d'une diminution de la biodisponibilité de l'aliskiren due à cet effet additif n'a pas été étudiée et par conséquent ne peut être exclue. La prise concomitante de l'aliskiren avec du jus de fruits ou des boissons contenant des extraits de plantes, y compris des tisanes, doit être évitée.

#### Interactions pharmacocinétiques avec d'autres médicaments

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

L'administration concomitante d'aliskiren avec la metformine (↓ 28 %), l'amlodipine (↑ 29 %) ou la cimétidine (↑ 19 %) a conduit à des modifications de la  $C_{max}$  ou de l'ASC de 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 rubrique « Jus de fruits et boissons contenant des extraits de plantes »).

#### Informations supplémentaires sur les interactions de l'hydrochlorothiazide

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

#### Lithium

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

#### Médicaments pouvant induire des torsades de pointes

En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution lorsqu'il est associé à des médicaments pouvant induire des torsades de pointes, en particulier les

antiarythmiques de classe Ia et de classe III et certains antipsychotiques.

#### *Médicaments affectant la natrémie*

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

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

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

#### *Digoxine ou autres digitaliques*

Des effets indésirables d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie induites par les thiazidiques peuvent survenir et favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques.

#### *Vitamine D et sels de calcium*

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

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

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

#### *Bêta-bloquants et diazoxide*

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

#### *Médicaments anti-goutteux*

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

#### *Anticholinergiques et autres médicaments affectant la motilité gastrique*

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

#### *Amantadine*

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

#### *Résines échangeuses d'ions*

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

#### *Agents cytotoxiques*

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

#### *Myorelaxants non dépolarisants*

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

#### *Alcool, barbituriques ou narcotiques*

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

#### *Méthyl dopa*

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

#### *Produits de contraste iodés*

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

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

### Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'aliskiren chez la femme enceinte. L'aliskiren n'a pas été 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 en cas d'utilisation pendant le second et le troisième trimestres. Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, notamment pendant le premier trimestre, sont limitées. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes.

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

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

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

Il n'a pas été mené d'études cliniques spécifiques avec cette association, par conséquent, Rasilez HCT ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes envisageant une grossesse et est contre-indiqué pendant le second et le troisième trimestres (voir rubrique 4.3). En cas de grossesse envisagée, le passage à un autre traitement alternatif adapté doit être effectué à l'avance. Si une grossesse est détectée pendant le traitement, Rasilez HCT doit être interrompu dès que possible.

### Allaitement

On ne sait pas si l'aliskiren est excrété dans le lait maternel. Chez la ratte, l'aliskiren était excrété dans le lait.

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

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

#### Fertilité

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

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

Rasilez HCT a une influence mineure 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 Rasilez HCT.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de tolérance

La sécurité d'emploi de Rasilez HCT a été évaluée chez plus de 3 900 patients, dont plus de 700 patients traités pendant plus de 6 mois et 190 patients pendant plus d'un an. Aucun lien n'a été observé entre l'incidence des effets indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle ou le groupe ethnique. L'incidence globale des effets indésirables rapportés chez les patients traités par Rasilez HCT à des doses allant jusqu'à 300 mg/25 mg a été comparable à celle observée avec le placebo. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec Rasilez HCT. Les effets indésirables rapportés précédemment avec un des composants de Rasilez HCT (aliskiren et hydrochlorothiazide) et inclus dans le tableau des effets indésirables peuvent survenir avec Rasilez HCT.

##### Tableau des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables présentés ci-dessous est définie 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 Rasilez HCT 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>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes).</b>	
Fréquence indéterminée	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Rare	Thrombopénie, parfois avec purpura <sup>h</sup>
Très rare	Agranulocytose <sup>h</sup> , aplasie médullaire <sup>h</sup> , anémie hémolytique <sup>h</sup> , leucopénie <sup>h</sup>
Fréquence indéterminée	Anémie aplasique <sup>h</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Rare	Réactions anaphylactiques <sup>a</sup> , réactions d'hypersensibilité <sup>a,h</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent	Hypokaliémie <sup>h</sup>
Fréquent	Hyperuricémie <sup>h</sup> , hypomagnésémie <sup>h</sup>
Rare	Hypercalcémie <sup>h</sup> , hyperglycémie <sup>h</sup> , aggravation du diabète <sup>h</sup>
Très rare	Alcalose hypochlorémique <sup>h</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Rare	Dépression <sup>h</sup> , troubles du sommeil <sup>h</sup>

<b>Affections du système nerveux</b>	
Rare	Maux de tête <sup>h</sup> , paresthésies <sup>h</sup>
<b>Affections oculaires</b>	
Rare	Troubles visuels <sup>h</sup>
Fréquence indéterminée	Glaucome aigu à angle fermé <sup>h</sup> , effusion uvéale <sup>h</sup>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquence indéterminée	Vertiges <sup>a</sup>
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent	Sensation vertigineuse <sup>a,h</sup>
Peu fréquent	Palpitations <sup>a</sup> , œdèmes périphériques <sup>a</sup>
Rare	Arythmies cardiaques <sup>h</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Hypotension orthostatique <sup>h</sup>
Peu fréquent	Hypotension <sup>c,a</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Toux <sup>a</sup>
Très rare	Détresse respiratoire (incluant pneumonie et œdème pulmonaire) <sup>h</sup>
Fréquence indéterminée	Dyspnée <sup>a</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Diarrhée <sup>c,a,h</sup> , perte d'appétit <sup>h</sup> , nausées et vomissements <sup>a,h</sup>
Rare	Gêne abdominale <sup>h</sup> , constipation <sup>h</sup>
Très rare	Pancréatite <sup>h</sup>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Rare	Cholestase intrahépatique <sup>h</sup> , ictère <sup>a,h</sup>
Fréquence indéterminée	Troubles hépatiques <sup>a,*</sup> , hépatite <sup>a</sup> , insuffisance hépatique <sup>a,**</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	Urticairé et autres formes d'éruption <sup>a,h</sup>
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> , prurit <sup>a</sup>
Rare	Angioœdèmes <sup>a</sup> , érythème <sup>a</sup> , réactions de photosensibilité <sup>h</sup>
Très rare	Réactions de type lupus érythémateux disséminé cutané <sup>h</sup> , réactivation d'un lupus érythémateux cutané <sup>h</sup> , vascularite nécrosante et nécrolyse épidermique toxique <sup>h</sup>
Fréquence indéterminée	Erythème polymorphe <sup>h</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Arthralgie <sup>a</sup>
Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires <sup>h</sup>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë <sup>a,h</sup> , altération de la fonction rénale <sup>a</sup>
Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale <sup>h</sup>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent	Impuissance <sup>h</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquence indéterminée	Asthénie <sup>h</sup> , fièvre <sup>h</sup>



<b>Investigations</b>	
Très fréquent	Elévations du cholestérol et des triglycérides <sup>h</sup>
Fréquent	Hyperkaliémie <sup>a</sup> , hyponatrémie <sup>c, a, h</sup>
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques <sup>a</sup>
Rare	Diminution de l'hémoglobine <sup>a</sup> , diminution de l'hématocrite <sup>a</sup> , augmentation de la créatinine sanguine <sup>a</sup> , glycosurie <sup>h</sup>

<sup>c</sup> Effet indésirable observé avec Rasilez HCT

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

<sup>h</sup> Effet indésirable observé avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie

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

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

Description d'effets indésirables sélectionnés

#### *Diarrhée*

La diarrhée est un effet indésirable dose-dépendant pour l'aliskiren. Dans une étude clinique contrôlée, l'incidence de la diarrhée chez les patients traités par Rasilez HCT a été de 1,3 % par rapport à 1,4 % pour les patients recevant l'aliskiren ou de 1,9 % pour les patients recevant l'hydrochlorothiazide.

#### *Kaliémie*

Dans une vaste étude clinique contrôlée contre placebo, les effets contraires de l'aliskiren (150 mg ou 300 mg) et de l'hydrochlorothiazide (12,5 mg ou 25 mg) sur la kaliémie se sont à peu près compensés mutuellement chez de nombreux patients. Chez d'autres patients, l'un ou l'autre des effets peut être dominant. La kaliémie doit être surveillée régulièrement à des intervalles appropriés afin de détecter un éventuel déséquilibre électrolytique chez les patients à risque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Informations supplémentaires sur chacun des composants

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

#### *Aliskiren*

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).

#### *Hémoglobine et hématocrite*

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

#### *Kaliémie*

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

#### Population pédiatrique

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

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

#### *Hydrochlorothiazide*

L'hydrochlorothiazide a été largement prescrit depuis de nombreuses années, souvent à des doses plus élevées que celle contenues dans Rasilez HCT. Les effets indésirables listés dans la tableau ci-dessus, qui sont identifiés par la référence « h », ont été rapportés chez des patients traités par des diurétiques thiazidiques seuls, y compris par l'hydrochlorothiazide.

#### *Cancer de la peau non mélanome*

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

#### 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

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

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

### Traitement

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

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; inhibiteur de la rénine, Code ATC : C09XA52

Rasilez HCT associe deux substances actives antihypertensives 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'hydrochlorothiazide à la classe des diurétiques thiazidiques. L'association de ces substances ayant des mécanismes d'action complémentaires apporte un effet antihypertenseur additif, en diminuant la pression artérielle de façon plus importante que chaque composant seul.

### 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 diminuant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (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 antihypertenseurs. Les conséquences cliniques des effets sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour.

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 (12 mois), indépendamment de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique.

Des études d'association ont été menées avec l'aliskiren ajouté au diurétique hydrochlorothiazide, à l'inhibiteur calcique amlodipine et au bêta-bloquant aténolol. Ces associations ont été efficaces et bien tolérées.

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. Dans une analyse groupée des données d'efficacité et de sécurité d'emploi obtenues dans des études cliniques de durée allant jusqu'à 12 mois, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative de réduction de la pression artérielle entre 300 mg d'aliskiren et 150 mg d'aliskiren chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans).

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. 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.

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

Dans cette étude, l'aliskiren administré à la dose cible de 300 mg était comparé à l'énalapril à la dose cible de 20 mg en complément d'un traitement standard comprenant un bêta-bloquant (et un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes chez 37 % des patients) et un diurétique selon les besoins. L'étude évaluait également l'association de l'aliskiren et de l'énalapril. La durée moyenne de suivi était de 3 ans et demi. Les résultats finaux de l'étude n'ont pas démontré statistiquement la non-infériorité de l'aliskiren par rapport à l'énalapril sur le critère principal ; cependant, les taux d'incidence observés n'étaient pas particulièrement différents entre l'aliskiren et l'énalapril (hazard ratio [HR] : 0,99, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,90-1,10). Aucun bénéfice significatif n'a été associé à l'ajout d'aliskiren à l'énalapril (critère principal : HR : 0,93, IC à 95 % : 0,85-1,03 ;  $p = 0,1724$ , association *versus* énalapril). Les effets du traitement étaient similaires chez les patients diabétiques et chez les insuffisants rénaux. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux adjudiqués n'était pas significativement différente entre les groupes recevant l'aliskiren et l'énalapril (4,4 % *versus* 4,0 % ; HR : 1,12, IC à 95 % : 0,848, 1,485) ou entre les groupes recevant l'association et l'énalapril (3,7 % *versus* 4,0 % ; HR : 0,93, IC à 95 % : 0,697, 1,251). L'incidence des événements indésirables avait tendance à être plus élevée chez les patients diabétiques, ou présentant un DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ou âgés de  $\geq 65$  ans ; cependant, aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients traités par l'aliskiren et ceux traités par l'énalapril.

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

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

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

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

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

#### Hydrochlorothiazide

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

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative  $\geq 50\ 000$  mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

#### Aliskiren/hydrochlorothiazide

Plus de 3 900 patients hypertendus ont reçu Rasilez HCT une fois par jour dans les études cliniques.

Chez des patients hypertendus, Rasilez HCT administré une fois par jour a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique et diastolique qui se sont maintenues entre deux prises pendant la totalité de l'intervalle des 24 heures. L'effet antihypertenseur se manifeste pleinement en

1 semaine et l'effet maximal est généralement observé en 4 semaines. L'effet hypotenseur s'est maintenu pendant un traitement au long cours et il était indépendant de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et du groupe ethnique. L'effet antihypertenseur d'une dose unique de l'association a persisté pendant 24 heures. A l'arrêt du traitement par l'aliskiren (aliskiren avec ou sans ajout d'hydrochlorothiazide), la pression artérielle est revenue progressivement à sa valeur initiale (en 3 à 4 semaines), sans mise en évidence d'un effet rebond.

Rasilez HCT a été étudié dans une étude contrôlée contre placebo incluant 2 762 patients hypertendus ayant une pression artérielle diastolique  $\geq 95$  mmHg et  $< 110$  mmHg (pression artérielle initiale moyenne de 153,6/99,2 mmHg). Dans cette étude, Rasilez HCT administré à des doses de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle (systolique/diastolique) de respectivement 17,6/11,9 mmHg à 21,2/14,3 mmHg, comparées à 7,5/6,9 mmHg avec le placebo. Les réductions supérieures de la pression artérielle observées avec ces doses en association ont également été significativement plus importantes que celles induites par les mêmes doses d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide administrés en monothérapie. L'association d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide a neutralisé l'augmentation réactionnelle de l'ARP causée par l'hydrochlorothiazide.

Chez des patients hypertendus présentant une hypertension marquée (pression artérielle systolique  $\geq 160$  mmHg et/ou pression artérielle diastolique  $\geq 100$  mmHg), Rasilez HCT à des doses de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg administré sans augmentation de la posologie à partir de la monothérapie a induit des taux de contrôle tensionnel systoliques/diastoliques ( $< 140/90$  mmHg) significativement plus élevés que les monothérapies respectives. Dans cette population, le passage de 150 mg/12,5 mg à 300 mg/25 mg de Rasilez HCT a induit des réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systolique/diastolique allant de 20,6/12,4 mmHg à 24,8/14,5 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec les monothérapies respectives. La tolérance du traitement en association a été comparable à celui des monothérapies respectives, indépendamment de la sévérité de l'hypertension et de la présence ou l'absence d'un surcroît de risque cardiovasculaire. L'hypotension et les événements indésirables associés ont été peu fréquents avec le traitement en association, sans augmentation de leur incidence chez les patients âgés.

Dans une étude menée chez 880 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 300 mg d'aliskiren, l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle systolique/diastolique de 15,8/11,0 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec 300 mg d'aliskiren en monothérapie. Dans une étude menée chez 722 patients randomisés qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par 25 mg d'hydrochlorothiazide, l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg a induit des réductions de la pression artérielle systolique/diastolique de 16,78/10,7 mmHg, significativement supérieures à celles observées avec 25 mg d'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans une autre étude clinique, l'efficacité et la tolérance de Rasilez HCT ont également été évaluées chez 489 patients hypertendus obèses qui ne répondaient pas à 25 mg d'hydrochlorothiazide (pression artérielle systolique/diastolique initiale de 149,4/96,8 mmHg). Dans cette population difficile à traiter, Rasilez HCT a induit une diminution de la pression artérielle (systolique/diastolique) de 15,8/11,9 mmHg comparée à 15,4/11,3 mmHg pour l'irbésartan/hydrochlorothiazide, 13,6/10,3 mmHg pour l'amlodipine/hydrochlorothiazide et 8,6/7,9 mmHg pour l'hydrochlorothiazide en monothérapie, avec un profil de tolérance comparable à celui de l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Dans une étude menée chez 183 patients randomisés présentant une hypertension sévère (pression artérielle diastolique moyenne en position assise  $\geq 105$  et  $< 120$  mmHg), le traitement par l'aliskiren avec ajout optionnel de 25 mg d'hydrochlorothiazide s'est avéré sûr et efficace pour faire baisser la pression artérielle.

## Population pédiatrique

Dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, d'une durée de 8 semaines et portant sur l'aliskiren en monothérapie (3 groupes de dose par catégorie de poids [ $\geq 20$  kg à  $< 50$  kg ;  $\geq 50$  kg à  $< 80$  kg ;  $\geq 80$  kg à  $\leq 150$  kg] : faible dose 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg] ; dose intermédiaire 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg] ; et dose élevée 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], avec un ratio important entre les groupes à faible dose, à dose intermédiaire et à dose élevée [1:6:24]), menée chez 267 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 17 ans, principalement des patients en surpoids/obèses, l'aliskiren a permis de diminuer la tension artérielle mesurée en cabinet ou en ambulatoire proportionnellement à la dose administrée au cours des 4 premières semaines de la phase de recherche de dose de l'étude (Phase 1). Toutefois, au cours de la phase randomisée suivante de sevrage, d'une durée de 4 semaines (Phase 2), les effets de l'aliskiren se sont superposés aux effets observés chez les patients qui étaient passés au placebo dans tous les groupes de dose (faible dose,  $p = 0,8894$  ; dose intermédiaire,  $p = 0,9511$  ; dose élevée,  $p = 0,0563$ ). Les différences moyennes entre l'aliskiren et le placebo pour les groupes à faible dose et dose intermédiaire étaient de  $< 0,2$  mmHg. Le traitement par aliskiren a été bien toléré dans cette étude.

Cette étude a été prolongée par une étude randomisée menée en double aveugle d'une durée de 52 semaines qui visait à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité de l'aliskiren par rapport à l'énalapril chez 208 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 17 ans (âge à l'entrée dans l'étude précédente). La dose initiale dans chaque groupe a été attribuée en fonction du poids, avec trois groupes : de  $\geq 20$  à  $< 50$  kg, de  $\geq 50$  à  $< 80$  kg, et de  $\geq 80$  à  $\leq 150$  kg. Les doses initiales d'aliskiren étaient de 37,5/75/150 mg dans les groupes à faible dose, à dose intermédiaire et à dose élevée, respectivement. Les doses initiales d'énalapril étaient de 2,5/5/10 mg dans les groupes à faible dose, à dose intermédiaire et à dose élevée, respectivement. Une titration facultative des doses respectives de médicament à l'étude à la dose la plus élevée suivante en fonction du poids était possible en doublant la dose à chacune des deux titrations autorisées des doses, jusqu'à 600 mg (plus haute dose étudiée chez l'adulte) pour aliskiren et 40 mg pour énalapril dans la tranche de poids de  $\geq 80$  à  $\leq 150$  kg, si nécessaire d'un point de vue médical pour contrôler la tension artérielle systolique moyenne en position assise (cela signifie que la TASma doit être inférieure au 90<sup>ème</sup> centile pour l'âge, le sexe et la taille). Globalement, l'âge moyen des patients était de 11,8 ans avec 48,6 % des patients dans la tranche 6-11 ans et 51,4 % dans la tranche 12-17 ans. Le poids moyen était de 68,0 kg avec 57,7 % des patients ayant un IMC supérieur ou égal au 95<sup>ème</sup> centile pour l'âge et le sexe. À l'issue de cette étude d'extension, les variations de la TASma par rapport à l'entrée dans l'étude étaient similaires avec l'aliskiren comparé à l'énalapril (-7,63 mmHg vs. -7,94 mmHg) dans l'ensemble d'analyse complet. Toutefois, la significativité de l'analyse de non-infériorité ne s'est pas maintenue lorsque l'analyse a été réalisée sur l'ensemble per protocole, dans laquelle la variation de la TASma, par rapport à l'entrée dans l'étude, selon la méthode de la moyenne des moindres carrés, était de -7,84 mmHg avec l'aliskiren et de -9,04 mmHg avec l'énalapril. En outre, vu la possibilité de titration si nécessaire d'un point de vue médical pour contrôler la TASma, aucune conclusion ne peut être tirée quant à la posologie appropriée de l'aliskiren chez les patients âgés de 6 à 17 ans.

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

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

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



le groupe de traitement aliskiren par rapport au groupe énalapril.

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

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

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Rasilez HCT 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. Toutefois, l'efficacité de l'aliskiren était similaire qu'il soit pris avec un repas léger ou à jeun. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale.

#### Transporteurs

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

#### Distribution

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 135 litres, ce qui indique 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 est éliminé principalement dans les selles sous forme inchangée (récupération d'une dose orale radiomarquée = 91 %). 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 légèrement 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. Les mécanismes responsables de la déviation de la dose-proportionnalité 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).

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

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

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

### Hydrochlorothiazide

#### Absorption

Après administration d'une dose orale, l'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement ( $T_{max}$  d'environ 2 heures). L'augmentation de l'ASC moyenne est linéaire et dose-proportionnelle dans l'intervalle thérapeutique.

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

#### Distribution

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

#### Biotransformation et élimination

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

### Aliskiren/hydrochlorothiazide

Après administration orale de comprimés de Rasilez HCT, le temps moyen d'atteinte de la concentration plasmatique maximale est de 1 heure pour l'aliskiren et de 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

La vitesse et l'amplitude d'absorption de Rasilez HCT sont équivalentes à la biodisponibilité de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide administrés chacun en monothérapie. L'effet des aliments observé pour Rasilez HCT a été similaire à celui observé pour chacune des monothérapies.

## Caractéristiques chez les patients

L'efficacité antihypertensive de Rasilez HCT administré en une prise quotidienne chez les patients adultes a été démontrée, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et du groupe ethnique.

Les pharmacocinétiques de l'aliskiren ne sont pas significativement modifiées chez les patients présentant une hépatopathie légère à modérée. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie initiale de Rasilez HCT n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration de Rasilez HCT chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Rasilez HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.4). En cas d'insuffisance rénale, le pic plasmatique moyen et l'ASC de l'hydrochlorothiazide sont augmentés et le taux d'excrétion urinaire est diminué. Chez des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une augmentation de 3 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée. Une augmentation de 8 fois de l'ASC de l'hydrochlorothiazide a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

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).

Aucun ajustement de la dose initiale de Rasilez HCT n'est nécessaire chez les patients âgés. Des données limitées semblent indiquer que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est diminuée chez les sujets âgés sains ou hypertendus par rapport à des volontaires sains jeunes.

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur Rasilez HCT dans la population pédiatrique.

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

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

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

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

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

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées avec l'aliskiren n'ont pas mis en évidence de

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

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

Les résultats observés dans les études de toxicité de 2 et 13 semaines étaient en ligne avec ceux précédemment observés avec l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Aucun résultat nouveau ou inattendu pertinent pour une utilisation chez l'homme n'a été observé. Au cours de l'étude de toxicité de 13 semaines chez le rat une augmentation de la vacuolisation cellulaire de la zone glomérulée de la surrénale a été observée. Ceci a été observé chez les animaux traités par l'hydrochlorothiazide mais pas chez les animaux recevant l'aliskiren seul ou le véhicule. Il n'a pas été montré que cet effet était majoré par l'association d'aliskiren/hydrochlorothiazide car il n'était apparent qu'à une sévérité minime chez tous les animaux.

#### Études chez l'animal juvénile

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

##### Noyau :

Cellulose microcristalline  
Crospovidone, type A  
Lactose monohydraté  
Amidon de blé  
Povidone, K-30  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre  
Talc

##### Pelliculage :

Talc  
Hypromellose substituée, type 2910 (3 mPa s)  
Macrogol 4000  
Dioxyde de titane (E 171)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés

Noyau :

Cellulose microcristalline  
Crospovidone, type A  
Lactose monohydraté  
Amidon de blé  
Povidone, K-30  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre  
Talc

Pelliculage :

Talc  
Hypromellose substituée, type 2910 (3 mPa s)  
Macrogol 4000  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Oxyde de fer jaune (E 172)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

Noyau :

Cellulose microcristalline  
Crospovidone, type A  
Lactose monohydraté  
Amidon de blé  
Povidone, K-30  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre  
Talc

Pelliculage :

Talc  
Hypromellose substituée, type 2910 (3 mPa s)  
Macrogol 4000  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Oxyde de fer noir (E 172)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés

Noyau :

Cellulose microcristalline  
Crospovidone, type A  
Lactose monohydraté  
Amidon de blé  
Povidone, K-30  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre  
Talc

Pelliculage :

Talc  
Hypromellose substituée, type 2910 (3 mPa s)  
Macrogol 4000  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Oxyde de fer jaune (E 172)

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

3 ans

## 6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PA/Alu/PVC – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimés en conditionnements simples.

Boîtes de 90 (3 boîtes de 30), 98 (2 boîtes de 49) ou 280 (20 boîtes de 14) comprimés en conditionnements multiples.

Plaquettes thermoformées PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) – Alu :

Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimés en conditionnements simples.

Boîtes de 56 x 1 comprimés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) en conditionnements simples.

Boîtes de 280 (20 boîtes de 14) comprimés en conditionnements multiples.

Boîtes de 98 (2 boîtes de 49 x 1) comprimés (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) en conditionnements multiples.

Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisés.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irlande

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

EU/1/08/491/001-020

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés

EU/1/08/491/021-040

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés

EU/1/08/491/041-060

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés

EU/1/08/491/061-080

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

Date de première autorisation : 16 janvier 2009

Date de dernier renouvellement : 27 août 2018

**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](http://www.ema.europa.eu)

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE II**

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

Ce médicament n'est plus autorisé



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

### Nom et adresse du/des fabricants responsables de la libération des lots

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

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
IT-80058 Torre Annunziata/NA  
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

**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**

**CARTON CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimé pelliculé  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/010	7 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/011	14 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/012	28 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/013	30 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/014	50 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/015	56 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/016	56 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/08/491/017	90 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/018	98 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/001	7 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/002	14 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/003	28 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/004	30 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/005	50 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/006	56 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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



**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Noden Pharma DAC

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/020	280 comprimés pelliculés (20 boîtes de 14)
EU/1/08/491/019	98 comprimés pelliculés (2 boîtes de 49 x 1)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
90 comprimés pelliculés Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/009	280 comprimés pelliculés (20 boîtes de 14)
EU/1/08/491/007	90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)
EU/1/08/491/008	98 comprimés pelliculés (2 boîtes de 49)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/019  
EU/1/08/491/020

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et d'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 98 (2 boîtes de 49) comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple : 280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/008	98 comprimés pelliculés (2 boîtes de 49)
EU/1/08/491/009	280 comprimés pelliculés (20 boîtes de 14)
EU/1/08/491/007	90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimé pelliculé  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/030	7 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/031	14 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/032	28 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/033	30 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/034	50 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/035	56 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/036	56 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/08/491/037	90 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/038	98 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/021	7 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/022	14 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/023	28 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/024	30 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/025	50 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/026	56 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Noden Pharma DAC

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/040  
EU/1/08/491/039

280 (20 x 14) comprimés pelliculés  
98 (2 x 49 x 1) comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
90 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/029	280 comprimés pelliculés (20 boîtes de 14)
EU/1/08/491/027	90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)
EU/1/08/491/028	98 comprimés pelliculés (2 boîtes de 49)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/039  
EU/1/08/491/040

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et d'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 98 (2 boîtes de 49) comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple : 280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/028	98 comprimés pelliculés (2 boîtes de 49)
EU/1/08/491/029	280 comprimés pelliculés (20 boîtes de 1)
EU/1/08/491/027	90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimé pelliculé  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/050	7 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/051	14 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/052	28 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/053	30 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/054	50 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/055	56 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/056	56 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/08/491/057	90 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/058	98 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/041	7 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/042	14 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/043	28 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/044	30 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/045	50 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/046	56 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Noden Pharma DAC

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/060  
EU/1/08/491/059

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
90 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/049	280 comprimés pelliculés (20 boîtes de 14)
EU/1/08/491/047	90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)
EU/1/08/491/048	98 comprimés pelliculés (2 boîtes de 49)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/059  
EU/1/08/491/060

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et d'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 98 (2 boîtes de 49) comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple : 280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/048	98 comprimés pelliculés (2 boîtes de 49)
EU/1/08/491/049	280 comprimés pelliculés (20 boîtes de 14)
EU/1/08/491/047	90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
56 x 1 comprimé pelliculé  
90 comprimés pelliculés  
98 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/070	7 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/071	14 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/072	28 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/073	30 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/074	50 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/075	56 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/076	56 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/08/491/077	90 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/078	98 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés pelliculés  
14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
50 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/061	7 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/062	14 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/063	28 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/064	30 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/065	50 comprimés pelliculés
EU/1/08/491/066	56 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE (CALENDRIER) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Noden Pharma DAC

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/080  
EU/1/08/491/079

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC (SANS LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

280 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
90 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.  
98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/069	280 comprimés pelliculés (20 boîtes de 14)
EU/1/08/491/067	90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)
EU/1/08/491/068	98 comprimés pelliculés (2 boîtes de 49)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PVC/PCTFE (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés  
Aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et de l'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/079  
EU/1/08/491/080

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES DE TYPE PA/ALU/PVC (INCLUANT LA BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés  
aliskiren/hydrochlorothiazide

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

Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose et d'amidon de blé.  
Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 98 (2 boîtes de 49) comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple : 280 (20 boîtes de 14) comprimés pelliculés  
Conditionnement multiple : 90 (3 boîtes de 30) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
A conserver dans l'emballage 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**

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

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

EU/1/08/491/068	98 comprimés pelliculés (2 boîtes de 49)
EU/1/08/491/069	280 comprimés pelliculés (20 boîtes de 14)
EU/1/08/491/067	90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé



## Notice : Information de l'utilisateur

**Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés**

**Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimés pelliculés**

**Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés**

**Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimés pelliculés**

Aliskiren/hydrochlorothiazide

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

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

### Que contient cette notice ?

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

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

#### Qu'est-ce que Rasilez HCT

Ce médicament contient deux substances actives, appelées aliskiren et hydrochlorothiazide. Ces deux substances actives aident à contrôler une pression artérielle élevée (hypertension).

L'aliskiren est un inhibiteur de la rénine. Il diminue la quantité d'angiotensine II produite par le corps. L'angiotensine II provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la pression artérielle. La réduction de la quantité d'angiotensine II permet aux vaisseaux sanguins de se relâcher, ce qui abaisse la pression artérielle.

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

Cela permet de faire baisser la pression artérielle élevée chez les patients adultes. Une pression artérielle élevée augmente la charge de travail du cœur et des artères. Si cela persiste de manière prolongée, cela peut entraîner une altération des vaisseaux sanguins du cerveau, du cœur et des reins et provoquer 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 Rasilez HCT est-il utilisé

Ce médicament est utilisé pour traiter une tension artérielle élevée chez les patients adultes. Il est utilisé chez des patients dont la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée par l'aliskiren ou l'hydrochlorothiazide pris seul. Il peut également être utilisé chez des patients dont la pression artérielle est correctement contrôlée par l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide pris sous forme de comprimés distincts, pour remplacer les mêmes doses des deux principes actifs.

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

### Ne prenez jamais Rasilez HCT

- si vous êtes allergique à l'aliskiren ou à l'hydrochlorothiazide, aux dérivés sulfamidés (des médicaments utilisés pour traiter les infections pulmonaires ou urinaires) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous 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 enceinte de plus de 3 mois. Il est également préférable d'éviter de prendre ce médicament en début de grossesse – voir rubrique « Grossesse. »
- si vous avez une affection grave du foie ou des reins.
- si vous êtes incapable d'uriner (anurie).
- si votre taux sanguin de potassium est trop bas malgré un traitement.
- si votre taux sanguin de sodium est trop bas.
- si votre taux sanguin de calcium est trop élevé.
- si vous souffrez de crises de goutte (cristaux d'acide urique dans les articulations).
- si vous prenez de la ciclosporine (un médicament utilisé en cas de greffe d'organe pour prévenir le rejet d'organe ou utilisé dans d'autres circonstances, par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique), de l'itraconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections causées par des champignons) ou de la quinidine (un médicament utilisé pour corriger le rythme cardiaque).
- si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
  - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril,
  - ou
  - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan.
- si le patient est âgé de moins de 2 ans.

**Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus, ne prenez pas Rasilez HCT et parlez-en à votre médecin.**

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Rasilez HCT :

- si vous avez eu un cancer de la peau ou si vous développez une lésion cutanée inattendue pendant le traitement. Le traitement par l'hydrochlorothiazide, en particulier l'utilisation à long terme à fortes doses, peut augmenter le risque de certains types de cancer de la peau et des lèvres (cancer de la peau non mélanome). Protégez votre peau des rayonnements solaires et UV lorsque vous prenez Rasilez HCT.
- si vous avez une altération de la fonction rénale, votre médecin envisagera attentivement si ce médicament peut vous convenir et pourrait mettre en place une surveillance particulière.
- si vous avez subi une transplantation rénale.
- si vous avez une maladie du foie.
- si vous avez une maladie cardiaque.
- 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 ce médicament et contactez votre médecin.
- si vous êtes diabétique (taux de sucre élevé dans le sang).
- si votre taux sanguin de cholestérol ou de triglycérides est élevé.
- si vous avez une maladie appelée lupus érythémateux (appelée également « lupus » ou « LED »).
- si vous êtes allergique ou asthmatique.

- si vous êtes traité(e) par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
  - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril,
  - ou
  - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbesartan.
- si vous suivez un régime restreint en sel.
- si vous présentez des signes et symptômes tels que soit anormale, bouche sèche, faiblesse généralisée, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, nausées, vomissements, ou battements de cœur anormalement rapides qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide.
- si vous présentez des réactions cutanées telles qu'une éruption après une exposition au soleil.
- si vous ressentez une baisse de la vision ou une douleur dans l'œil. Ce pourrait être les symptômes d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil (effusion vésiculaire) ou d'une augmentation de la pression dans votre œil pouvant survenir dans les heures ou la semaine suivant la prise de Rasilez HCT. Ceci peut entraîner une perte de la vision permanente, en l'absence de traitement. Si vous avez déjà souffert d'une allergie à la pénicilline ou à un sulfamide, vous pourriez présenter un risque plus élevé de développer cet effet.
- 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 rubrique « Ne prenez jamais Rasilez HCT ».

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Rasilez HCT est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique « Grossesse »).

### **Enfants et adolescents**

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

### **Personnes âgées**

La dose initiale d'aliskiren habituellement recommandée chez les personnes âgées de 65 ans et plus est de 150 mg. 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 Rasilez HCT**

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

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- le lithium (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression).
- les médicaments ou substances qui augmentent la quantité de potassium dans votre sang. Ceux-ci comprennent des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium et de l'héparine.
- les médicaments pouvant réduire le taux de potassium dans le sang, tels que les diurétiques (médicaments faisant uriner), les corticoïdes, les laxatifs, la carbénoxolone, l'amphotéricine ou

- la pénicilline G.
- les médicaments pouvant induire des « torsades de pointes » (rythme cardiaque irrégulier) tels que les antiarythmiques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) et certains antipsychotiques.
- les médicaments pouvant réduire le taux de sodium dans le sang, tels que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les antiépileptiques (carbamazépine).
- les médicaments utilisés pour soulager la douleur, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la Cox-2).
- les médicaments utilisés pour baisser la tension artérielle, dont la méthyldopa, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir rubriques « Ne prenez jamais Rasilez HCT » et « Avertissements et précautions »).
- les médicaments utilisés pour augmenter la tension artérielle tels que la noradrénaline ou l'adrénaline.
- la digoxine ou d'autres glycosides digitaliques (médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques).
- la vitamine D et les sels de calcium.
- les médicaments utilisés dans le traitement du diabète (antidiabétiques oraux tels que la metformine ou les insulines).
- les médicaments pouvant augmenter le taux de sucre dans le sang, tels que les bêta-bloquants et le diazoxide.
- les médicaments utilisés dans le traitement de la goutte, tels que l'allopurinol.
- les anticholinergiques (des médicaments utilisés pour traiter différents types de troubles tels que les crampes intestinales, les spasmes de la vessie, l'asthme, le mal des transports, les spasmes musculaires, la maladie de Parkinson ainsi que pour faciliter l'anesthésie).
- l'amantadine (un médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, utilisé également pour traiter ou prévenir certaines maladies causées par des virus).
- la cholestyramine, le colestipol ou d'autres résines (des substances utilisées principalement dans le traitement des taux élevés de lipides dans le sang).
- les médicaments cytotoxiques (utilisés dans le traitement des cancers), tels que le méthotrexate ou le cyclophosphamide.
- les décontractants musculaires (médicaments permettant le relâchement des muscles utilisés au cours des opérations).
- l'alcool, les somnifères et les anesthésiques (des médicaments administrés aux patients avant une intervention chirurgicale et d'autres procédures).
- les produits de contraste iodés (agents utilisés dans le cadre d'un examen d'imagerie).
- des médicaments utilisés pour l'arthrite.

**Votre médecin peut 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.
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, tels que le kétoconazole.
- vérapamil, un médicament utilisé pour diminuer la pression artérielle élevée, pour corriger le rythme cardiaque ou pour traiter l'angine de poitrine.

**Rasilez HCT avec des aliments et boissons**

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

**Grossesse**

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte (voir rubrique « Ne prenez jamais Rasilez HCT »). 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 ce médicament avant d'être enceinte et vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de ce médicament. Il est déconseillé pendant la 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. Ce médicament est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament peut provoquer des sensations d'étourdissements. Si vous ressentez ce symptôme, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

### **Rasilez HCT contient du lactose et de l'amidon de blé (contenant du gluten)**

Ce médicament contient du lactose (sucre du lait). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient de l'amidon de blé. L'amidon de blé dans ce médicament contient une très faible teneur en gluten et il est très peu probable qu'il entraîne des problèmes si vous êtes atteints de la maladie cœliaque. Une unité de dose ne contient pas plus de 100 microgrammes de gluten. Si vous êtes allergique au blé (autre que la maladie cœliaque), vous ne devez pas prendre ce médicament. Vous devez consulter votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Rasilez HCT**

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

Rasilez HCT vous a peut-être été prescrit car votre traitement précédent par un médicament contenant l'une des substances actives de Rasilez HCT ne faisait pas suffisamment baisser votre pression artérielle. Si tel est le cas, votre médecin vous dira comment passer de ce traitement à Rasilez HCT.

La dose habituelle de Rasilez HCT est d'un comprimé par jour. L'effet de diminution de la pression artérielle se manifeste dans un délai d'une semaine après le début du traitement.

### **Personnes âgées**

La dose initiale d'aliskiren habituellement recommandée chez les personnes âgées est de 150 mg. 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.

### **Mode d'administration**

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

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

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

### **Si vous oubliez de prendre Rasilez HCT**

Si vous avez oublié 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.

### **Si vous arrêtez de prendre Rasilez HCT**

**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.

### **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 :**

- Réaction allergique sévère (réaction anaphylactique), réactions allergiques (hypersensibilité) et angioedème (dont les symptômes peuvent être : difficultés à respirer ou à avaler, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire ou gonflement du visage, des mains et des pieds, des lèvres et/ou de la langue, sensations vertigineuses) (*rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1000*).
- Nausée, perte d'appétit, urine foncée ou jaunissement de la peau ou des yeux (signes d'une atteinte hépatique) (*fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles*).

### *Les autres effets indésirables peuvent inclure :*

Des effets secondaires associés à chaque substance, individuellement, ne peuvent être exclus. Les réactions indésirables déjà rapportées avec l'une ou les deux substances actives (aliskiren et hydrochlorothiazide) de Rasilez HCT, et indiquées ci-dessous, peuvent survenir avec Rasilez HCT.

### Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Taux faible de potassium dans le sang
- Augmentation du taux de lipides dans le sang

### Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Diarrhée
- Douleurs articulaires (arthralgie)
- Taux élevé de potassium dans le sang
- Sensations vertigineuses
- Taux élevé d'acide urique dans le sang
- Taux faible de magnésium dans le sang
- Taux faible de sodium dans le sang
- Sensations vertigineuses, évanouissements lors du passage de la position assise à debout
- Diminution de l'appétit

- Nausées et vomissements
- Eruption accompagnée de démangeaisons et autres formes d'éruptions
- Incapacité à obtenir ou à maintenir une érection

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Pression artérielle basse
- Eruption cutanée (pouvant également être un signe de réactions allergiques ou d'angioœdèmes – voir les effets indésirables rares ci-dessous)
- Troubles rénaux y compris insuffisance rénale aiguë (diminution importante du débit urinaire)
- Gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdèmes périphériques)
- Réactions cutanées graves (nécrolyse épidermique toxique et/ou réactions au niveau de la muqueuse buccale – rougeur cutanée, formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, desquamation de la peau, fièvre)
- Palpitations
- Toux
- Démangeaison
- Eruption cutanée avec des démangeaisons (urticaire)
- Elévation des enzymes hépatiques

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Augmentation du niveau de créatinine dans le sang
- Rougeur cutanée (érythème)
- Taux faible de plaquettes sanguines (parfois accompagné de saignements ou de bleus sous la peau)
- Taux élevé de calcium dans le sang
- Taux élevé de sucre dans le sang
- Aggravation du diabète
- Humeur triste (dépression)
- Troubles du sommeil
- Maux de tête
- Sensations de picotements ou d'engourdissement
- Troubles de la vision
- Rythme cardiaque irrégulier
- Gêne abdominale
- Constipation
- Affection du foie qui peut être accompagnée d'un jaunissement de la peau et des yeux
- Augmentation de la sensibilité de la peau au soleil
- Sucre dans les urines

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Fièvre, maux de gorge ou aphtes buccaux, infections plus fréquentes (manque ou taux faible de globules blancs dans le sang)
- Pâleur, fatigue, essoufflement, urines foncées (anémie hémolytique)
- Eruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou à avaler, sensations vertigineuses (réactions d'hypersensibilité)
- Confusion, fatigue, contractions et spasmes musculaires, respiration rapide (alcalose hypochlorémique)
- Difficulté à respirer avec fièvre, toux, respiration sifflante, essoufflement (détresse respiratoire, incluant pneumonie et œdème pulmonaire)
- Douleur intense dans le haut de l'abdomen (pancréatite)
- Eruption sur le visage, douleurs articulaires, troubles musculaires, fièvre (lupus érythémateux)
- Inflammation des vaisseaux sanguins accompagnée de symptômes tels que éruption, taches violacées à rouges sur la peau, fièvre (vascularite)
- Affection cutanée sévère entraînant une éruption, une rougeur de la peau, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (nécrolyse épidermique toxique)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Cancer de la peau et des lèvres (cancer de la peau non mélanome)
- Faiblesse
- Hématomes et infections fréquentes (anémie aplasique)
- Baisse de la vision ou douleurs dans les yeux dues à une pression oculaire élevée (signes possibles d'accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'œil [effusion uvéale] ou de glaucome aigu à angle fermé)
- Maladie sévère de la peau provoquant une éruption cutanée, une rougeur cutanée, la formation de vésicules sur les lèvres, les yeux ou dans la bouche, une desquamation de la peau, de la fièvre (érythème polymorphe)
- Spasmes musculaires
- Diminution importante du débit urinaire (signes possibles de troubles rénaux ou d'insuffisance rénale), faiblesse (asthénie)
- Fièvre
- Vertiges avec sensation rotatoire
- Essoufflement

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

#### **5. Comment conserver Rasilez HCT**

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

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



## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Rasilez HCT

- Les substances actives de Rasilez HCT sont l'aliskiren et l'hydrochlorothiazide.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés

- Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone type A, lactose monohydraté et amidon de blé (voir rubrique 2, « Rasilez HCT contient du lactose de l'amidon de blé), povidone K-30, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, hypromellose substituée, type 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, dioxyde de titane (E171).

Rasilez HCT 150 mg/25 mg, comprimés pelliculés

- Chaque comprimé contient 150 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone type A, lactose monohydraté (voir rubrique 2), amidon de blé (voir rubrique 2), povidone K-30, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, hypromellose substituée, type 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

Rasilez HCT300 mg/12,5 mg, comprimés pelliculés

- Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone type A, lactose monohydraté (voir rubrique 2), amidon de blé (voir rubrique 2), povidone K-30, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, hypromellose substituée, type 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

Rasilez HCT300 mg/25 mg, comprimés pelliculés

- Chaque comprimé contient 300 mg d'aliskiren (sous forme d'hémifumarate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Les autres composants sont : cellulose microcristalline, crospovidone type A, lactose monohydraté (voir rubrique 2), amidon de blé (voir rubrique 2), povidone K-30, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, talc, hypromellose substituée, type 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

### Qu'est-ce que Rasilez HCT et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg sont blancs, ovales, portant l'inscription « LCI » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Rasilez HCT 150 mg/25 mg sont jaunes pâles, ovales, portant l'inscription « CLL » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg sont blanc violets, ovales, portant l'inscription « CVI » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Rasilez HCT 300 mg/25 mg sont jaunes clairs, ovales, portant l'inscription « CVV » sur une face et « NVR » sur l'autre face.

### Plaquettes thermoformées Alu - PA/Alu/PVC

Conditionnements simples contenant 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimés.

Conditionnements multiples contenant 90 (3 boîtes de 30), 98 (2 boîtes de 49) ou 280 (20 boîtes de 14) comprimés.

### Plaquettes thermoformées Alu - PVC/polychlorotrifluoro-éthylène (PCTFE)

Conditionnements simples contenant 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimés.

Conditionnements simples (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité) contenant 56 x 1 comprimés.

Conditionnements multiples contenant 280 (20 boîtes de 14) comprimés.  
Conditionnements multiples (plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité)  
contenant 98 (2 boîtes de 49 x 1) comprimés.

Toutes les présentations ou tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

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

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Italie

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

Ce médicament n'est plus autorisé