MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrRASILEZMD
aliskirène (sous forme de fumarate d'aliskirène)

Comprimés dosés à 150 et à 300 mg

Inhibiteur de la rénine

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

Date de révision:
11 janvier 2018

Numéro de contrôle: 211005

RASILEZ est une marque déposée

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
EFFETS INDÉSIRABLES.....9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....14
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....18
SURDOSAGE.....19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....20
STABILITÉ ET CONSERVATION.....23
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....23

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....24
ESSAIS CLINIQUES.....25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....27
TOXICOLOGIE.....28
RÉFÉRENCES.....31

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....32

[Pr]RASILEZ[MD]
comprimés d'aliskirène (sous forme de fumarate d'aliskirène)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 150 et à 300 mg	Silice sublimée, crospovidone, hypromellose, colorants à l'oxyde de fer, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, povidone, talc et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RASILEZ[MD] (aliskirène) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. Il peut être administré seul ou en concomitance avec des diurétiques thiazidiques ou des bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Parmi l'ensemble de la population ayant reçu RASILEZ[MD] dans le cadre d'études cliniques, 1275 patients (19 %) étaient âgés de ≥ 65 ans et 231 patients (3,4 %), de ≥ 75 ans. Aucune différence n'a été observée entre les patients âgés et ceux de moins de 65 ans quant à l'innocuité et à l'efficacité de RASILEZ[MD].

Enfants (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

RASILEZ[MD] (aliskirène) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients ayant une hypersensibilité à l'aliskirène ou à l'un des composants du produit ou du contenant (voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke lié à l'emploi de RASILEZ[MD] ou d'autres médicaments, notamment les agents agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA – c.-à-d. les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA] et les

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA]; voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Système immunitaire, Réactions anaphylactiques et œdème de Quincke**).

- Patients ayant un œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique.
- Patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73 m^2) qui prennent des ARA ou des inhibiteurs de l'ECA (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Système cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA]** et **Fonction rénale** ainsi que la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, **Interactions médicament-médicament, Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA] par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA], les inhibiteurs de l'ECA ou l'aliskirène**).
- Femmes enceintes (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations particulières, Femmes enceintes**).
- Femmes qui allaitent (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations particulières, Femmes qui allaitent**).
- Enfants âgés de moins de 2 ans (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations particulières, Enfants** et TOXICOLOGIE, **Études sur des animaux juvéniles**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

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

Information à transmettre aux patients

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

Généralités

Administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P

L'administration concomitante d'aliskirène et d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P, comme la cyclosporine ou l'itraconazole, n'est pas recommandée (voir la section

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Système cardiovasculaire

Risque d'hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique a été observée dans de rares cas (0,1 %) chez des patients atteints d'hypertension non compliquée ayant reçu RASILEZ^{MD} en monothérapie. Une hypotension s'est également manifestée de façon peu fréquente durant le traitement d'association avec d'autres antihypertenseurs (< 1 %). L'aliskirène est plus susceptible de provoquer une hypotension chez les patients dont le SRA est activé, comme c'est le cas chez les patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée (peut-être en raison d'un traitement diurétique), les patients dialysés ou les patients ayant subi une perte liquidienne causée par la diarrhée ou des vomissements, ou encore lors de l'usage de l'aliskirène avec d'autres produits qui agissent sur le SRA, tels les ARA ou les inhibiteurs de l'ECA (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). L'hypovolémie ou la déplétion sodée doivent être corrigées avant l'administration de RASILEZ^{MD}, sans quoi le traitement devra être entrepris sous étroite surveillance médicale.

En cas d'hypotension symptomatique, le patient doit être placé en décubitus dorsal et recevoir, au besoin, un soluté physiologique normal par perfusion intraveineuse (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Une réaction hypotensive passagère ne constitue pas une contre-indication au traitement, qui peut habituellement se poursuivre sans difficulté une fois que la tension artérielle s'est stabilisée. Cependant, on doit envisager d'administrer RASILEZ^{MD} à des doses moins élevées et/ou de réduire le traitement diurétique concomitant si des symptômes d'hypotension se manifestent de nouveau.

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

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

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

Système endocrinien et métabolisme

Variation des taux d'électrolytes sériques

Comme les autres substances qui agissent sur le SRA, l'aliskirène peut accroître les taux sériques de potassium et de créatinine et le taux d'azote uréique du sang. La hausse de la kaliémie peut

être exacerbée par la prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (ou Cox-2; voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). Les diabétiques courent un risque accru d'hyperkaliémie pendant le traitement par l'aliskirène.

Conformément aux pratiques médicales courantes, il convient de surveiller étroitement les électrolytes sériques (la kaliémie) avant l'amorce du traitement par RASILEZ**MD** et de façon périodique par la suite afin de déceler tout déséquilibre. Un réglage de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés si le rapport risques-bienfaits devient négatif.

Fonction rénale

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

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

Insuffisance rénale grave : L'emploi de l'aliskirène doit être évité chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m^2). Au cours des essais cliniques, l'aliskirène n'a pas fait l'objet d'études chez les patients hypertendus souffrant de dysfonctionnement rénal grave (créatinine ≥ 150 µmol/L chez les femmes et ≥ 177 µmol/L chez les hommes et/ou DFG estimé à < 30 mL/min/1,73 m^2), ayant des antécédents de dialyse, un syndrome néphrotique ou une hypertension rénovasculaire. D'autres agents qui inhibent le SRA pourraient accroître la créatininémie et le taux d'azote uréique du sang.

Le recours à RASILEZMD** en concomitance avec un autre agent agissant sur le SRA, comme un ARA ou un inhibiteur de l'ECA, est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2; voir la section CONTRE-INDICATIONS).**

Une aggravation du dysfonctionnement rénal peut se produire chez les patients qui reçoivent de l'aliskirène et des AINS en concomitance, ou chez ceux qui présentent déjà une maladie rénale, un diabète ou d'autres affections prédisposant à un dysfonctionnement rénal, tels que l'hypovolémie, l'insuffisance cardiaque ou une maladie du foie (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, ***Anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]***).

Appareil digestif

En cas de diarrhée grave et persistante, il faut cesser le traitement par RASILEZ**MD** (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES).

Système immunitaire

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

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

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

Peau
Des effets indésirables cutanés graves, dont un syndrome de Stevens-Johnson et une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ont été signalés avec RASILEZ^{MD} (voir la section Effets indésirables du médicament observés après sa commercialisation).

Populations particulières

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

L'utilisation, au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, de médicaments agissant directement sur le SRA a été associée à des lésions chez le fœtus et le nouveau-né, notamment l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. Des cas d'oligoamnios ont également été signalés et ils étaient probablement secondaires à une diminution de la fonction rénale chez le fœtus; en pareil contexte, ils ont été associés à des contractures des membres, à des déformations craniofaciales et à une hypoplasie pulmonaire. Des cas de prématurité, de retard de croissance intra-utérine et de persistance du canal artériel ont aussi été signalés, bien qu'il ne soit pas certain que ceux-ci aient été causés par l'exposition au médicament. Ces événements indésirables ne semblent pas

liés à une exposition intra-utérine au médicament limitée au premier trimestre de la grossesse. Le médecin doit communiquer cette information aux mères dont l'embryon ou le fœtus n'a été exposé à un inhibiteur de la rénine que durant le premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, lorsqu'une patiente devient enceinte, le médecin doit lui recommander de cesser le traitement par RASILEZ**MD** le plus rapidement possible (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

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

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

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si, chez l'être humain, RASILEZ^{MD} passe dans le lait maternel, bien que ce soit le cas chez la rate. Étant donné le risque d'effets indésirables pour le nourrisson, il faut cesser soit l'allaitement, soit la prise du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

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

On dispose de données limitées provenant d'une étude pharmacocinétique ayant porté sur le traitement par l'aliskirène chez 39 enfants hypertendus âgés de 6 à17 ans (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'emploi de RASILEZ^{MD} dans ce groupe d'âge n'est pas indiqué.

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi l'ensemble de la population ayant reçu RASILEZ^{MD} dans le cadre d'études cliniques, 1275 patients (19 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 231 patients (3,4 %), de 75 ans ou plus. Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée entre les patients âgés et ceux de moins de 65 ans quant à l'innocuité et à l'efficacité de RASILEZ^{MD}.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de RASILEZ[MD] a été évaluée chez plus de 7440 patients, dont au moins 2580 ont été traités pendant plus de 6 mois et au moins 1730, pendant plus de 1 an. On n'a pas relevé de lien entre la fréquence des effets indésirables et le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, la race ou l'origine ethnique. Le traitement par RASILEZ[MD] à des doses maximales de 300 mg a été bien toléré, et la fréquence globale des effets indésirables s'est révélée similaire à celle qu'on a observée avec le placebo. Ces effets indésirables, légers et passagers pour la plupart, ont rarement nécessité l'arrêt du traitement. Lors des essais cliniques contrôlés par placebo, le traitement a été interrompu en raison d'un effet indésirable clinique chez 2,2 % des patients traités par RASILEZ[MD] comparativement à 3,5 % des patients ayant reçu le placebo. Dans le cadre des essais cliniques contrôlés par témoin actif de longue durée, le traitement a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 5,4 % des patients traités par RASILEZ[MD], comparativement à 4,7 % des patients sous ramipril et 7,3 % des patients sous hydrochlorothiazide.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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

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

	Placebo N = 781 n (%)	Ali 75 mg N = 478 n (%)	Ali 150 mg N = 774 n (%)	Ali 300 mg N = 768 n (%)	Ali 600 mg N = 296 n (%)	Ali/HCTZ N = 1464 n (%)	HCTZ N = 555 n (%)
Tous effets indésirables confondus	314 (40,2)	193 (40,4)	290 (37,5)	309 (40,2)	130 (43,9)	591 (40,4)	226 (40,7)
Terme retenu							
Rhinopharyngite	45 (5,8)	34 (7,1)	33 (4,3)	29 (3,8)	5 (1,7)	56 (3,8)	21 (3,8)
Diarrhée	9 (1,2)	6 (1,3)	9 (1,2)	18 (2,3)	28 (9,5)	24 (1,6)	11 (2,0)
Œdème	5 (0,6)	5 (1,0)	6 (0,8)	7 (0,9)	6 (2,0)	13 (0,9)	6 (1,1)

périphérique							
Constipation	5 (0,6)	5 (1,0)	1 (0,1)	5 (0,7)	6 (2,0)	12 (0,8)	3 (0,5)
Grippe	5 (0,6)	1 (0,2)	9 (1,2)	5 (0,7)	2 (0,7)	33 (2,3)	6 (1,1)
Asthénie	1 (0,1)	6 (1,3)	4 (0,5)	4 (0,5)	0 (0,0)	19 (1,3)	6 (1,1)
Éruptions cutanées	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	3 (0,4)	3 (1,0)	7 (0,5)	1 (0,2)
Rhinite	1 (0,1)	1 (0,2)	3 (0,4)	2 (0,3)	0 (0,0)	7 (0,5)	5 (1,1)

Ali = aliskirène; HCTZ = hydrochlorothiazide

Fait à noter, la dose de 600 mg représente le double de la dose recommandée la plus élevée. La dose quotidienne de 600 mg a été associée à de la diarrhée lors de tous les essais cliniques où elle a été administrée.

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

Tableau 2 : Nombre (%) de patients ayant éprouvé des effets indésirables présentant un intérêt particulier au cours de la période à double insu avec témoin actif de 2 études de longue durée

	Traitement par l'aliskirène[#]	**Traitement par l'HCTZ[#]**	**Traitement par l'aliskirène[&]**	**Traitement par le ramipril[&]**
Terme retenu	**N = 566 n (%)**	**N = 558 n (%)**	**N = 419 n (%)**	**N = 422 n (%)**
Tous effets indésirables confondus	369 (65,2)	343 (61,5)	257 (61,3)	255 (60,4)
Céphalées	38 (6,7)	53 (9,5)	47 (11,2)	35 (8,3)
Rhinopharyngite	25 (4,4)	30 (5,4)	25 (6,0)	26 (6,2)
Bronchite	16 (2,8)	16 (2,9)	13 (3,1)	4 (0,9)
Toux	16 (2,8)	22 (3,9)	17 (4,1)	40 (9,5)
Dorsalgie	27 (4,8)	25 (4,5)	15 (3,6)	13 (3,1)
Diarrhée	16 (2,8)	16 (2,9)	16 (3,8)	7 (1,7)
Œdème périphérique	30 (5,3)	31 (5,6)	16 (3,8)	13 (3,1)

[#] Au cours de cette étude de 12 mois, le traitement comprenait l'aliskirène ou l'hydrochlorothiazide (HCTZ) avec augmentation forcée de la dose et ajout facultatif d'amlodipine.

[&] Au cours de cette étude de 6 mois, le traitement comprenait l'aliskirène ou le ramipril avec augmentation de la dose et ajout d'HCTZ facultatifs.

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

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

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

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

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

Appareil digestif : douleurs abdominales, dyspepsie, nausées

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

Système nerveux et effets psychiatriques : insomnie, vertiges

Appareil respiratoire : bronchite, épistaxis, douleur pharyngolaryngée

Appareil urinaire : infection des voies urinaires

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

De rares cas de cancer colique (0,05 %) ont été signalés lors d'essais cliniques sur RASILEZ$^{\mathbf{MD}}$. Cette fréquence correspond aux taux de prévalence de 0,1 à 0,3 % prévus dans cette population de patients.

Œdème de Quincke

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

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

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

Au cours d'une étude d'une durée de 1 an portant sur l'innocuité de l'association aliskirène-valsartan, des hausses du taux sérique de triglycérides supérieures à 3,4 mmol/L ont été observées chez 7 % des patients qui présentaient un taux de triglycérides inférieur ou égal à 3,4 mmol/L avant le traitement. On n'a pu établir si ces valeurs sont différentes de celles qui seraient associées au placebo, puisque l'étude ne comportait aucun groupe témoin. L'emploi d'aliskirène avec un autre agent inhibant le SRA, comme le valsartan (ARA), n'est généralement pas recommandé (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA]**).

Aucune surveillance particulière n'est requise chez les patients qui reçoivent RASILEZ^{MD}.

Azote uréique du sang, créatininémie

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

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

Hémoglobine et hématocrite

Des diminutions légères de l'hémoglobine et de l'hématocrite (s'établissant en moyenne à environ 0,8 g/L et 0,16 % du volume, respectivement) ont été relevées chez les patients prenant RASILEZ^{MD} en monothérapie. Ces baisses ont provoqué une faible augmentation de la fréquence de l'anémie dans le groupe de l'aliskirène : 0,1 % pour toutes les doses d'aliskirène confondues, 0,3 % pour la dose de 600 mg par jour d'aliskirène et 0 % pour le placebo. Aucun patient n'a dû mettre fin à son traitement pour cause d'anémie. Cet effet est également observé avec d'autres substances agissant sur le SRA, tels les inhibiteurs de l'ECA et les ARA, et peut avoir pour origine la réduction de l'angiotensine II, qui stimule la synthèse de l'érythropoïétine par l'intermédiaire du récepteur AT_1.

Taux sérique de potassium

Lors des essais cliniques contrôlés par placebo de courte durée, les hausses du taux sérique de potassium étaient mineures et peu fréquentes chez les patients atteints d'hypertension essentielle recevant RASILEZ[MD] en monothérapie (1,2 % d'entre eux ont présenté des taux sériques de potassium > 5,5 mmol/L, comparativement à 1,1 % des patients sous placebo). Au cours du traitement d'association avec le valsartan, un ARA, des hausses transitoires du taux de potassium (> 5,5 mmol/L) non signalées à titre d'effets indésirables sont survenues chez 3,4 % des patients, comparativement à 2,1 % des patients ayant reçu le placebo. Des hausses significatives du taux de potassium (> 6,0 mmol/L) sont survenues chez 0,3 % et 1,0 % des patients des groupes aliskirène-valsartan et placebo, respectivement. L'emploi d'aliskirène avec un autre agent inhibant le SRA, comme le valsartan (ARA), n'est généralement pas recommandé (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Double inhibition du système rénine-angiotensine [SRA]**).

Toutefois, lorsque RASILEZ[MD] a été utilisé en association avec un inhibiteur de l'ECA auprès d'une population diabétique, les hausses du taux sérique de potassium étaient plus fréquentes (5,5 %). L'emploi d'aliskirène en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué chez les patients diabétiques (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

La surveillance systématique des électrolytes et de la fonction rénale est donc indiquée lors de l'emploi de RASILEZ[MD] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans le cadre d'un essai clinique à double insu contrôlé par témoin actif d'une durée de 1 an mené auprès de patients atteints d'hypertension essentielle, une élévation du taux sérique de potassium (> 5,5 mmol/L) s'est produite chez 36 (6,5 %) des 550 patients traités par RASILEZ[MD], comparativement à 20 (3,7 %) des 535 patients sous HCTZ; ce taux a par contre diminué (< 3,5 mmol/L) chez 5 (0,9 %) des 550 patients traités par RASILEZ[MD], comparativement à 96 (17,9 %) des 535 patients sous HCTZ. Dans le cadre d'un essai d'une durée de 1 an portant sur l'aliskirène et le valsartan employés seuls et en association avec de l'HCTZ, on a observé un taux élevé de potassium (> 5,5 mmol/L) chez 4,1 % et 2,0 % des patients, respectivement. Les résultats d'un autre essai clinique à double insu contrôlé par témoin actif ont fait ressortir une hausse du taux sérique de potassium (> 5,5 mmol/L) chez 8 (1,9 %) des 412 patients du groupe RASILEZ[MD], comparativement à 4 (1,0 %) des 417 patients du groupe ramipril, de même qu'une baisse de ce taux (< 3,5 mmol/L) chez 22 (5,3 %) des 412 patients du groupe RASILEZ[MD], comparativement à 19 (4,6 %) des 417 patients du groupe ramipril.

Créatine kinase

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

Lors d'un essai clinique à double insu contrôlé par témoin actif d'une durée de 1 an, des augmentations de plus de 300 % du taux de créatine kinase ont été notées chez 21 (3,9 %) des 543 patients recevant de l'aliskirène et 9 (1,7 %) des 535 patients sous HCTZ. Cette hausse a été

constatée plus souvent chez les hommes que chez les femmes. Enfin, les résultats d'une autre étude de longue durée ont indiqué une augmentation du taux de créatine kinase presque nulle chez les patients traités par l'aliskirène (0,5 %) et de 1,3 % chez les patients du groupe ramipril.

Effets indésirables du médicament observés après sa commercialisation

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

Des cas de réactions anaphylactiques et d'urticaire ont été signalés chez des patients traités par RASILEZ^{MD}.

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament connues ou possibles pour l'aliskirène

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Furosémide	EC	L'administration concomitante d'aliskirène et de furosémide par voie orale n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'aliskirène, mais a réduit l'exposition au furosémide. L'administration concomitante d'aliskirène (300 mg par jour) et de furosémide (20 mg par jour) par voie orale à des sujets en bonne santé s'est traduite par des réductions de la concentration maximale (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC) du furosémide de 49 % et de 28 %, respectivement.	Chez les patients traités à la fois par l'aliskirène et le furosémide par voie orale, il est donc recommandé de surveiller l'effet du furosémide lors de l'amorce du traitement ou de l'augmentation de la dose du furosémide ou de l'aliskirène.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Chez les patients qui sont âgés ou qui présentent une déplétion volumique (dont ceux qui prennent des diurétiques) ou une altération de la fonction rénale, l'administration concomitante d'AINS et de médicaments agissant sur le SRA, comme l'aliskirène, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aigüe, qui est généralement réversible. L'effet antihypertenseur des médicaments agissant sur le SRA, dont l'aliskirène, peut être atténué par les AINS.	Il faut surveiller la fonction rénale lors de l'amorce ou de la modification du traitement chez les patients traités par l'aliskirène qui prennent des AINS en concomitance.

Substrats ou inhibiteurs faibles de la P-gp	EC	Aucune interaction pertinente n'a été observée avec l'aténolol, la digoxine, l'amlodipine ou la cimétidine. L'administration de l'aliskirène à raison de 300 mg en concomitance avec l'atorvastatine à 80 mg a entraîné une hausse de 50 % de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskirène à l'état d'équilibre	Aucun réglage de la dose de l'aliskirène n'est requis.
Inhibiteurs modérés de la P-gp	EC	L'administration concomitante de kétoconazole (200 mg) et d'aliskirène (300 mg) a donné lieu à une augmentation de 80 % des concentrations plasmatiques d'aliskirène (ASC et C_{max}). Les résultats d'études précliniques indiquent que l'administration concomitante d'aliskirène et de kétoconazole augmente l'absorption gastro-intestinale et réduit l'excrétion biliaire de l'aliskirène. Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante par voie orale d'une dose unique d'aliskirène à 300 mg et de vérapamil à 240 mg a eu pour effet d'augmenter de 2 fois environ l'ASC et la C_{max} de l'aliskirène.	La variation des concentrations plasmatiques d'aliskirène en présence de kétoconazole ou de vérapamil devrait se situer à l'intérieur de la plage de valeurs susceptible d'être obtenue après doublement de la dose d'aliskirène. Des doses maximales d'aliskirène de 600 mg, soit 2 fois la plus forte dose thérapeutique recommandée, ont été bien tolérées dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. C'est pourquoi aucun ajustement de la dose d'aliskirène n'est requis.
Inhibiteurs puissants de la P-gp	EC	Les résultats d'une étude sur les interactions médicamenteuses ayant porté sur une seule dose d'aliskirène et réalisée chez des sujets en bonne santé ont démontré que l'administration de cyclosporine A (à raison de 200 et de 600 mg) augmente de 2,5 fois environ la C_{max} de l'aliskirène dosé à 75 mg et l'ASC, d'environ 5 fois. Dans le cadre d'une étude avec	Par conséquent, l'administration concomitante d'aliskirène et d'inhibiteurs puissants de la P-gp, comme la cyclosporine A et l'itraconazole, n'est pas recommandée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration concomitante d'inhibiteurs

		répartition aléatoire, des sujets en bonne santé ont reçu de l'itraconazole (à 100 mg, 2 f.p.j.) durant 5 jours, et une dose unique d'aliskirène (à 150 mg) leur a été administrée le 3^{e} jour. L'itraconazole a eu pour effet d'augmenter de façon marquée l'$ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} de l'aliskirène, soit de 6,5 fois et de 5,8 fois, respectivement.	puissants de la glycoprotéine P).
Potassium et diurétiques d'épargne potassique	EC	Selon l'expérience acquise avec d'autres médicaments ayant une incidence sur le SRA, l'administration concomitante d'aliskirène et des produits suivants pourrait se traduire par une augmentation des taux sériques de potassium : diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium et substituts du sel renfermant du potassium.	Si l'administration concomitante d'aliskirène et de ces produits est jugée nécessaire, la prudence s'impose. Conformément aux pratiques médicales généralement reconnues, une surveillance étroite des taux d'électrolytes sériques est recommandée au début du traitement par RASILEZ^{MD} afin de détecter tout déséquilibre électrolytique (kaliémie) et doit être suivie d'une surveillance périodique par la suite. Un réglage de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés si le rapport risques-bienfaits devient négatif.
Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), les inhibiteurs de l'ECA ou l'aliskirène	EC	L'emploi concomitant d'aliskirène et d'autres agents ayant un effet sur le SRA (tels les inhibiteurs de l'ECA et les ARA) est associé à un risque accru d'hypotension, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë), par	Voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, **Système cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)**

		rapport à l'administration d'un seul agent de ce type (monothérapie). Par conséquent, la double inhibition du SRA n'est généralement pas recommandée.	

EC : essai clinique

Effets d'autres médicaments sur l'aliskirène

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

Effets de l'aliskirène sur d'autres médicaments

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

Interactions médicament-aliment

La prise d'aliskirène avec de la nourriture entraîne une diminution des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de 71 % et de 85 %, respectivement (voir les sections POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **Pharmacocinétique**, **Absorption**). L'atteinte du t_{max} médian est retardée de 1 heure.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur le style de vie

La prise d'aliskirène ne s'accompagne d'aucune restriction physique.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et réglage posologique

La posologie initiale recommandée de RASILEZ^{MD} s'établit habituellement à 150 mg, 1 fois par jour. Chez les patients dont la tension artérielle n'est pas bien maîtrisée, on peut porter la dose quotidienne à 300 mg.

L'effet antihypertenseur atteint un niveau considérable (85 à 90 %) au cours des 2 semaines qui suivent la mise en route d'un traitement à raison de 150 mg par jour; l'effet maximal est obtenu au bout de 4 semaines.

RASILEZ^{MD} peut être administré seul ou en concomitance avec des diurétiques thiazidiques ou des bloqueurs des canaux calciques de la classe des dihydropyridines. L'administration concomitante de 150 mg d'aliskirène et de 5 mg d'amlodipine s'est révélée sûre et efficace; on n'a toutefois pas étudié de doses plus élevées ni d'autres bloqueurs des canaux calciques.

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

Bien que RASILEZ^{MD} puisse être pris avec ou sans nourriture, il faut noter qu'un repas riche en matières grasses diminue considérablement l'absorption du médicament (voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, **Interactions médicament-aliment** et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **Pharmacocinétique**, **Absorption**). Le patient doit déterminer le moment de la journée qui lui convient le mieux pour prendre son médicament et toujours le prendre selon un même intervalle par rapport à la prise de nourriture.

Il n'est pas nécessaire de procéder à une adaptation de la posologie initiale chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale d'intensité légère à modérée ou les patients atteints d'insuffisance hépatique d'intensité légère à grave (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **Populations particulières et états pathologiques**, **Personnes âgées (≥ 65 ans)**, **Insuffisance rénale** et **Insuffisance hépatique**). Il faut éviter l'emploi de RASILEZ^{MD} chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73m^2; voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Fonction rénale** et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **Populations particulières et états pathologiques**).

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

On dispose de données limitées sur le surdosage chez l'être humain. L'effet le plus probable d'un surdosage d'aliskirène serait l'hypotension. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement comportant des mesures de soutien doit être amorcé.

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

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

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

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

Pharmacodynamie

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

Effets antihypertenseurs

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

Électrophysiologie cardiaque

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

Pharmacocinétique

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales d'aliskirène sont atteintes en 1 à 3 heures suivant son administration par voie orale. RASILEZ^{MD} est peu absorbé; sa biodisponibilité approximative est de 2,6 %. Dans le cadre d'études in vitro, le transporteur MDR1 (P-gp) est le principal transporteur d'efflux participant à l'absorption et au devenir de l'aliskirène. Lorsqu'on double la dose d'aliskirène, les pics plasmatiques (C_{max}) et l'exposition (ASC) devraient augmenter 2,6 fois et 2,4 fois, respectivement. La prise d'une dose de 300 mg d'aliskirène avec un repas riche en matières grasses entraîne une diminution des valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} de 71 % et de 85 %, respectivement, et retarde le t_{max} de 1 heure. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours après l'amorce de l'administration uniquotidienne d'aliskirène, et les concentrations à l'état d'équilibre sont environ 2 fois plus élevées que celles qu'on observe après l'administration d'une dose unique.

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans) : Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique portant sur le traitement par l'aliskirène chez 39 patients hypertendus âgés de 6 à 17 ans, qui ont reçu des doses quotidiennes de 2 mg/kg ou de 6 mg/kg d'aliskirène, administrées sous forme de minicomprimés (3,125 mg/minicomprimé), les paramètres pharmacocinétiques ont été semblables à ceux qui ont été observés chez les adultes. Les résultats de cette étude ne laissent croire que l'âge, le poids corporel ni le sexe puissent avoir quelque effet significatif que ce soit sur l'exposition générale à l'aliskirène.

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

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

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le comportement pharmacocinétique de l'aliskirène a été évalué chez des personnes âgées (≥ 65 ans). L'exposition (mesurée d'après l'ASC) et la C_{max} de l'aliskirène sont augmentées de 57 % et de 28 %, respectivement chez les personnes âgées. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale d'aliskirène chez ces patients (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

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

Race : En ce qui a trait à la pharmacocinétique de l'aliskirène, aucune différence significative

n'a été relevée chez les sujets de différentes races et origines ethniques (Noirs, Blancs, Hispaniques, Japonais).

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

Insuffisance hépatique : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'aliskirène n'a été relevé chez les patients souffrant d'hépatopathie d'intensité légère à grave. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez ces patients (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : Le comportement pharmacocinétique de l'aliskirène a été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale à différents degrés. Après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre, les valeurs relatives de l'ASC et de la C_{max} de l'aliskirène chez les sujets atteints d'insuffisance rénale étaient entre 0,8 et 2 fois plus élevées que celles ayant été relevées chez les sujets en bonne santé. Il n'y avait cependant pas de corrélation entre ces variations et la gravité de l'insuffisance rénale. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les patients atteints d'insuffisance rénale d'intensité légère à modérée (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). L'emploi de RASILEZ^{MD} doit être évité chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min/1,73 m^2).

STABILITÉ ET CONSERVATION

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RASILEZ^{MD} est offert en comprimés enrobés pour administration par voie orale contenant 150 mg ou 300 mg d'aliskirène ainsi que les ingrédients inactifs suivants : silice sublimée, crospovidone, hypromellose, colorants à l'oxyde de fer, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, povidone, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés d'aliskirène dosés à 150 mg sont de forme ronde biconvexe et de couleur rose pâle, et les comprimés d'aliskirène dosés à 300 mg sont de forme ovaloïde biconvexe et de couleur rouge pâle. Les comprimés portent l'inscription NVR d'un côté et l'inscription IL (comprimés dosés à 150 mg) ou IU (comprimés dosés à 300 mg) de l'autre côté.

Tous les comprimés (2 teneurs) sont offerts en plaquettes alvéolées de PA/AL/PVC (4 bandes de 7 comprimés) ou de PCTFE/PVC (2 bandes de 14 comprimés).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

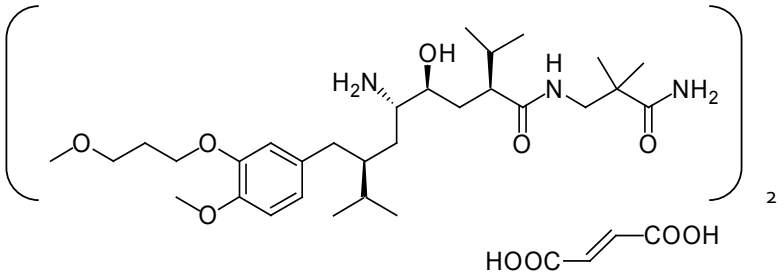
Dénomination commune : Fumarate d'aliskirène

Nom chimique : bis(2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-amino-*N*-(3-amino-2,2-diméthyl-3-oxopropyl)-4-hydroxy-7-[4-méthoxy-3-(3-méthoxypropoxy)benzyl]-8-méthyl-2-(1-méthyléthyl)nonanamide](2*E*)-but-2-ènedioate

Formule moléculaire : $(C_{30}H_{53}N_3O_6)_2 \bullet C_4H_4O_4$

Masse moléculaire : 1219,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'aliskirène est une poudre cristalline de couleur blanche à légèrement jaunâtre. Il est soluble dans une solution tampon phosphate/n-octanol, et très soluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités des essais : aliskirène en monothérapie

Les effets antihypertenseurs de RASILEZ^{MD} (aliskirène) ont été démontrés dans le cadre de 5 essais cliniques à double insu avec répartition aléatoire contrôlés par placebo, d'une durée de 8 semaines, chez des patients atteints d'hypertension légère à modérée. Les variations de la tension artérielle mesurée en position assise au moyen d'un sphygmomanomètre par rapport aux valeurs initiales dans les groupes placebo et les groupes de traitement, placebo non compris, sont présentées au Tableau 4.

Tableau 4 : Réductions de la tension artérielle mesurée en position assise au moyen d'un sphygmomanomètre observées lors des essais contrôlés

		Dose quotidienne d'aliskirène, mg			
Essai	**Placebo**	**75**	**150**	**300**	**600**
	Variation moyenne	Placebo non compris	Placebo non compris	Placebo non compris	Placebo non compris
1201	2,9/3,3	5,7/4[a]	5,9/4,5[a]	11,2/7,5[a]	–
2201	5,3/6,3	–	6,1/2,9[a]	10,5/5,4[a]	10,4/5,2[a]
2203	10/8,6	2,2/1,7	2,1/1,7	5,1/3,7[a]	–
2204	7,5/6,9	1,9/1,8	4,8/2[a]	8,3/3,3[a]	–
2308	3,8/4,9	–	9,3/5,4[a]	10,9/6,2[a]	12,1/7,6[a]

[a] $p < 0,05$ vs placebo après analyse des covariances au moyen de la méthode de Dunnett pour les comparaisons multiples.

Au total, environ 2316 patients ont reçu des doses allant de 75 à 600 mg d'aliskirène et 781 patients ont reçu un placebo. Comme l'illustre le Tableau 3, l'administration d'aliskirène donne lieu à une certaine augmentation de la réponse dans tous les essais, des effets satisfaisants étant observés aux doses de 150 et de 300 mg, et aucune réduction additionnelle ne ressortant à la dose de 600 mg. Une bonne partie de l'effet antihypertenseur (85 à 90 % de la réduction de la tension artérielle) a été observée au cours des 2 semaines qui ont suivi le début du traitement. Les résultats des études où l'on a surveillé la tension artérielle ambulatoire font ressortir des valeurs reflétant une maîtrise acceptable de la tension artérielle pendant tout l'intervalle posologique; le rapport entre la moyenne durant le jour et la moyenne durant la nuit des valeurs de la tension artérielle ambulatoire a varié de 0,6 à 0,9.

Les patients de ces essais contrôlés par placebo ont ensuite participé à un essai ouvert sur l'aliskirène pendant une période maximale de 1 an. Un effet antihypertenseur persistant a été constaté durant la phase d'arrêt aléatoire du traitement prévue dans le cadre de cet essai (après répartition aléatoire, les patients ont continué à recevoir l'aliskirène ou sont passés au placebo), une différence statistiquement significative ayant été observée entre les patients qui ont poursuivi le traitement à l'aliskirène et ceux qui ont reçu le placebo. Une fois le traitement interrompu, les valeurs de la tension artérielle sont graduellement revenues à leur point de départ au cours d'une

période de plusieurs semaines. Aucun signe d'effet rebond de l'hypertension n'a été relevé après l'arrêt brusque du traitement.

L'aliskirène a abaissé la tension artérielle dans l'ensemble des sous-groupes démographiques bien que, chez les patients de race noire, les baisses de tension artérielle aient été moins marquées que chez les personnes de race blanche et les Asiatiques, tendance qu'on observe également avec les inhibiteurs de l'ECA et les ARA.

Aliskirène en association avec d'autres antihypertenseurs

Diurétiques

Des doses de 75, 150 et 300 mg d'aliskirène et de 6,25, 12,5 et 25 mg d'HCTZ ont été évaluées en monothérapie et en traitement d'association. Pour ce faire, on a mené une étude à double insu contrôlée par placebo avec répartition aléatoire et groupes parallèles, d'une durée de 8 semaines, selon un plan factoriel à 15 volets, auprès de 2776 patients. Comme on peut le voir au Tableau 5, les réductions de la tension artérielle ont été plus importantes pour les traitements d'association que pour les monothérapies.

Tableau 5 : Réductions des valeurs de la tension artérielle mesurée en position assise au moyen d'un sphygmomanomètre pour les traitements d'association aliskirène-hydrochlorothiazide (placebo non compris)

		Hydrochlorothiazide, mg			
	Variation moyenne pour le placebo	0	6,25	12,5	25
Aliskirène, mg		Placebo non compris	Placebo non compris	Placebo non compris	Placebo non compris
0	7,5/6,9	–	3,5[p]/2,1[p]	6,4[p]/3,2[p]	6,8[p]/2,4[p]
75	–	1,9/1,8[p]	6,8[pha]/3,8[pha]	8,2[pa]/4,2[pa]	9,8[pha]/4,5[pha]
150	–	4,8[p]/2[p]	7,8[pha]/3,4[p]	10,1[pha]/5[pha]	12[pha]/5,7[pha]
300	–	8,3[p]/3,3[p]	–	12,3[pha]/7[pha]	13,7[pha]/7,3[pha]

[p] = résultat statistiquement significatif vs placebo ($p < 0,05$)
[h] = résultat statistiquement significatif vs la dose d'HCTZ en monothérapie ($p < 0,05$)
[a] = résultat statistiquement significatif vs la dose d'aliskirène en monothérapie ($p < 0,05$)

Amlodipine

RASILEZ[MD] a entraîné une réduction accrue de la tension artérielle lorsqu'administré en concomitance avec 5 mg d'amlodipine lors de 1 étude, mais cette association ne s'est pas révélée significativement supérieure sur le plan statistique à la dose de 10 mg d'amlodipine (voir le Tableau 5).

Tableau 6 : Réductions de la tension artérielle mesurée en position assise au moyen d'un sphygmomanomètre pour le traitement d'association aliskirène-amlodipine

	Amlodipine à 5 mg N = 177	Amlodipine à 10 mg N = 177	Aliskirène à 150 mg + amlodipine à 5 mg N = 187
TAS/TAD mm Hg	5,0/4,8	9,6/8,0	11[a]/8,5[a]

[a] $p < 0,0001$ vs amlodipine à 5 mg
TAS : tension artérielle systolique; TAD : tension artérielle diastolique

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

Effets antihypertenseurs de l'aliskirène chez les rats doublement transgéniques

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

Effet sur l'albuminurie

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

revanche, l'albuminurie avait diminué à 9 semaines ($p < 0,05$), s'établissant à 1,6 ± 0,6 mg/jour et à 0,4 ± 0,2 mg/jour dans les groupes traités par l'aliskirène à raison de 0,3 mg/kg/jour et de 3 mg/kg/jour, respectivement.

Effet sur l'hypertrophie ventriculaire gauche

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

Effet sur la fibrose rénale

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

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

Lors d'une autre étude, des rats doublement transgéniques de 4 semaines ont été traités par l'aliskirène (3 mg/kg/jour, administrés par voie sous-cutanée à l'aide d'une mini-pompe osmotique) ou par le losartan (10 mg/kg/jour mélangés à la nourriture) durant 3 semaines. Au cours de l'évolution de l'hypertension, les rats doublement transgéniques non traités ont affiché une augmentation des marqueurs de l'inflammation dans le sérum et les reins : taux sérique de protéine C-réactive, TNF-α dans le rein et divers composants du complément, y compris le complexe d'attaque membranaire C5b-9. L'aliskirène et le losartan ont tous 2 freiné l'expression de ces marqueurs de l'inflammation, comme en fait foi l'immunomarquage.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

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

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

Reproduction et tératologie
Aucune toxicité embryofœtale ni effet tératogène n'ont été observés par suite de l'administration de doses maximales de 600 mg/kg/jour et de 100 mg/kg/jour à des lapins et à des rats dans le cadre d'études de toxicité pour la reproduction. Ces doses ont engendré des concentrations plasmatiques de 3 à 5 fois supérieures à celles obtenues après l'administration de la dose maximale recommandée chez l'être humain (300 mg). L'administration de doses maximales de

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

Études sur des animaux juvéniles

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

RÉFÉRENCES

1. Drummond W, Munger MA, Essop MR, et al. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskirène as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. J Clin Hypertens 2007; 9: 742-750.
2. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskirène, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111(8):1012-8.
3. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskirène (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2002; 39(1): E1-8.
4. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskirène, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. Journal of the American College of Cardiology 2007; 49 (11): 1157-1163.
5. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratze P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garrelds IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskirène, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46(3):569-76.
6. Weir MR, Bush C, Anderson DR, et al. Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskirène in patients with hypertension: a pooled analysis. *Journal of the American Society of Hypertension* 2007; 1(4):264-277.
7. Wood JM, Schnell CR, Cumin F, Menard J, Webb RL. Aliskirène, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2005; 23(2):417-26.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrRASILEZ[MD]
Comprimés d'aliskirène (sous forme de fumarate d'aliskirène)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
RASILEZ[MD] est un médicament qui aide à maîtriser l'hypertension artérielle (haute pression).

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

Ce médicament ne guérit pas votre maladie, mais il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important que vous continuiez à prendre RASILEZ[MD] de façon régulière même si vous vous sentez bien.

Les effets de ce médicament :
RASILEZ[MD] fait partie d'une nouvelle classe de médicaments appelés *inhibiteurs directs de la rénine*. Les inhibiteurs de la rénine empêchent le corps de produire de l'angiotensine II, une substance qui provoque le resserrement des vaisseaux sanguins et fait ainsi augmenter la tension artérielle. Sous l'effet du médicament, les vaisseaux sanguins se relâchent et la tension artérielle diminue. On peut l'utiliser seul ou en association avec certains autres agents si l'on veut obtenir une réduction plus importante de la tension artérielle.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Ne prenez pas RASILEZ[MD] si :
- vous êtes allergique à l'aliskirène ou à tout autre ingrédient non médicinal compris dans le produit (voir Les ingrédients non médicinaux);
- vous avez déjà eu une grave réaction allergique appelée *œdème de Quincke* ou *œdème angioneurotique* (enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou difficulté soudaine à respirer ou à avaler) sans cause connue ou pendant que vous preniez de l'aliskirène ou tout autre médicament, y compris des médicaments pour abaisser la tension artérielle; assurez-vous d'informer le médecin, l'infirmière ou le pharmacien que vous avez eu cette réaction;
- vous avez déjà reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire : il s'agit d'un risque accru de réaction allergique qui est transmis d'une génération à l'autre. L'œdème peut être déclenché par divers facteurs comme une opération chirurgicale, la grippe ou une intervention dentaire;
- vous êtes atteint de diabète ou vous avez une maladie du rein et vous prenez déjà un médicament pour abaisser la tension artérielle qui est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir;
- vous allaitez.

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

L'ingrédient médicinal :
L'ingrédient médicinal est l'aliskirène.

Les ingrédients non médicinaux :
Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : silice colloïdale, crospovidone, hypromellose, colorants contenant de l'oxyde de fer, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, povidone, talc et dioxyde de titane.

Les formes posologiques :
Comprimés à 150 mg (rose pâle) et à 300 mg (rouge pâle).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT de prendre RASILEZ[MD] si :
- vous présentez ou avez déjà présenté une altération de la fonction rénale;
- vous prenez un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour diminuer la douleur et l'enflure;
- vous prenez un médicament pour abaisser la tension artérielle qui est soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);

- vous avez une diarrhée grave et persistante;
- vous suivez une diète pauvre en sel;
- vous prenez de la cyclosporine, un médicament utilisé pour prévenir le rejet chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe ou pour traiter certaines maladies, comme la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique;
- vous prenez de l'itraconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections causées par des champignons.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments utilisés en médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec RASILEZ[MD] :

- la cyclosporine, un médicament utilisé pour prévenir le rejet après une transplantation d'organe ou pour traiter certaines maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou la dermatite atopique (plaques rouges et sèches sur la peau, accompagnées de démangeaisons);
- l'itraconazole ou le kétoconazole, utilisés pour traiter les infections causées par des champignons;
- un diurétique dit *épargneur de potassium*, les suppléments de potassium ou les substituts de sel renfermant du potassium;
- d'autres médicaments servant à abaisser la tension artérielle (comme le furosémide et le vérapamil), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA – p. ex., l'irbesartan) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (Cox-2), qui servent à diminuer la douleur et l'enflure, entre autres l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez RASILEZ[MD] exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. RASILEZ[MD] peut être pris avec ou sans nourriture, mais vous devez toujours le prendre de la même façon (soit avec, soit sans aliments), et à peu près à la même heure chaque jour. Avalez les comprimés RASILEZ[MD] entiers avec une petite quantité d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni écrasés.

Dose habituelle chez l'adulte :
La dose initiale habituelle est de 1 comprimé à 150 mg, 1 fois par jour. Dans certains cas, le médecin pourrait prescrire une dose plus élevée, soit 1 comprimé à 300 mg 1 fois par jour, ou ajouter un autre médicament servant à abaisser la tension artérielle.

Ne dépassez pas la dose maximale de 300 mg 1 fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de RASILEZ[MD], communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous constatez votre oubli. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenez à votre horaire de traitement habituel. Ne doublez jamais la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- rhinopharyngite (rhume banal, infection virale des voies respiratoires supérieures touchant principalement le nez, la gorge et les sinus), grippe, toux;
- diarrhée, constipation, nausées, vomissements;
- œdème (accumulation de liquide dans les tissus qui peut causer de l'enflure des mains, des chevilles ou des pieds);
- maux de tête, étourdissements ou fatigue;
- douleur au dos;
- démangeaisons, rougeur de la peau;
- faiblesse.
- baisse du taux de sodium dans le sang

Si l'un des effets ci-dessus se manifeste et devient grave, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

RASILEZ[MD] peut causer des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera à quel moment faire des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin sans attendre**
		Seulement pour les effets secondaires graves	**Dans tous les cas**	
Fréquent	**Hausse du taux de potassium dans le sang :** battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise		✓	
Peu fréquent	Diarrhée grave		✓	
	Réaction allergique : éruption cutanée, démangeaisons, urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; difficulté à respirer ou à avaler, étourdissements, vomissements, douleur abdominale			✓
	Diminution de la fonction rénale : diminution de la quantité d'urine, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	
	Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peut se produire quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin sans attendre**
		Seulement pour les effets secondaires graves	**Dans tous les cas**	
	Insuffisance rénale ou insuffisance rénale aiguë : très forte diminution de la production d'urine ou absence de production d'urine			✓
Fréquence inconnue	Œdème angioneurotique (symptômes : difficulté à respirer ou à avaler, serrement dans la poitrine, urticaire, éruption cutanée non localisée, enflure, démangeaisons, étourdissements, vomissements, douleur abdominale)			✓
	Trouble du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine de couleur foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
	Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : peau qui pèle beaucoup en particulier dans la bouche et autour des yeux			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin sans attendre
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Syndrome de Stevens-Johnson : ampoules sur les muqueuses, y compris celles de la bouche, des lèvres et des yeux, ou de la bouche, des paupières et des parties génitales			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de RASILEZ[MD], veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver à une température n'excédant pas 30 ºC.
- Ne pas employer RASILEZ[MD] après la date limite d'utilisation figurant sur la boîte.
- Garder le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

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

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

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

http://www.nodenpharma.com
ou en communiquant avec le promoteur,
Noden Pharma DAC., au:
(844) 392-8556.

Noden Pharma DAC. a rédigé ce dépliant.
Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers, 16A D'Olier Street, Dublin 2, Irlande

Dernière révision: 11 janvier 2018

RASILEZ est une marque déposée.