

Le fumarate d'aliskirène (Rasilez^{MD})

Information générale¹

Le fumarate d'aliskirène est le premier inhibiteur direct de la rénine, une nouvelle classe d'antihypertenseur, à être commercialisé. Il a obtenu son avis de conformité de Santé Canada le 14 novembre 2007.

Description¹⁻²

En se liant au site actif de la rénine, l'enzyme qui catalyse la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I, le fumarate d'aliskirène empêche la formation de l'angiotensine I et, par conséquent, de l'angiotensine II qui est l'étape subséquente de la réaction. Les effets de l'angiotensine II résultent entre autres en une puissante vasoconstriction et une rétention hydrique et sodée.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), bien que très efficaces pour réduire la pression artérielle, ont comme désavantage de supprimer la rétroaction négative sur la libération de rénine qui est normalement effectuée par l'angiotensine II. Les niveaux de rénine plasmatique augmentent donc, tout comme l'activité de la rénine plasmatique. Les inhibiteurs directs de la rénine occasionnent aussi une hausse des concentrations de rénine plasmatique. Toutefois, puisqu'ils ont une forte affinité pour la rénine et qu'ils ciblent directement l'étape limitante du système rénine-angiotensine-aldostérone, ils réduisent l'activité de la rénine plasmatique, un avantage sur les IECA et les ARA qui reste cependant à être confirmé dans le cadre d'études de morbidité/mortalité.

Indication et posologie^{1, 3-5}

Le fumarate d'aliskirène est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée (stades 1 et 2). Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec un diurétique thiazidique, un IECA ou un bloquant des canaux calciques (BCC) dihydropyridinique. Le fumarate d'aliskirène est toutefois un médicament d'exception à la RAMQ. Pour être remboursé, il doit être utilisé en association avec au moins un agent antihypertenseur, si échec thérapeutique, intolérance ou contre-indication à un diurétique thiazidique et à un IECA ou un ARA.

Ce médicament est disponible sous forme de comprimés de 150 mg et 300 mg. La dose de départ recommandée est de 150 mg une fois par jour. Près de 85 à 90% de l'effet antihypertenseur maximal sera observé dans les deux premières semaines. La dose peut être augmentée à 300 mg une fois par jour si le contrôle

de la pression artérielle n'est pas optimal. Une dose supérieure à 300 mg apporterait peu de bénéfices supplémentaires, tout en occasionnant davantage d'effets indésirables, notamment la diarrhée.

Tout comme les IECA et les ARA, le fumarate d'aliskirène est à éviter chez la femme enceinte. Aucune donnée n'est disponible sur l'innocuité de ce produit lors de l'allaitement.

Aucun ajustement n'est nécessaire en insuffisance rénale, en insuffisance hépatique et chez la personne âgée en rapport avec l'élimination. Cependant, il peut être nécessaire d'ajuster la dose selon les valeurs mesurées de certains paramètres biochimiques (créatinine, azotémie). L'innocuité chez les moins de 18 ans n'a pas encore été établie.

Pharmacocinétique^{4, 5}

Absorption : Biodisponibilité faible de 2,6%, affectée par la prise de lipides. Devrait toujours être consommé de la même façon par rapport aux repas.

Distribution : Liaison aux protéines d'environ 50%, $V_d < 2$ L/kg

Métabolisme : Substrat du CYP 450 3A4, mais inducteur ou inhibiteur d'aucun cytochrome. Principalement éliminé par voie fécale sous forme inchangée.

Élimination : Temps de demi-vie entre 24 et 40 heures. État d'équilibre en 7-8 jours.

Études d'efficacité

Monothérapie⁶⁻¹³

Les études ont comparé le fumarate d'aliskirène à différents agents antihypertenseurs : losartan, irbésartan, valsartan, ramipril, lisinopril hydrochlorothiazide et atémolol. L'efficacité du fumarate d'aliskirène s'est avérée au moins égale à celle de ces autres agents.

Combinaison^{8-12, 14}

Une efficacité supérieure sur la baisse de pression artérielle a aussi été observée lorsque le fumarate d'aliskirène a été combiné à d'autres agents antihypertenseurs : irbésartan, valsartan, ramipril, hydrochlorothiazide, atémolol et amlodipine.

Effet cardioprotecteur¹⁵⁼¹⁷

L'étude ALLAY a montré que le fumarate d'aliskirène réduirait l'hypertrophie ventriculaire gauche aussi efficacement que le losartan. La combinaison des deux n'apporterait toutefois pas de bénéfices supplémentaires. Pour ce qui est de l'étude ALOFT, les auteurs ont évalué l'effet de l'ajout du fumarate d'aliskirène chez des patients insuffisants cardiaques de classe NYHA II ou III déjà traités avec un bêta-bloqueur et un IECA ou un ARA. L'ajout du fumarate d'aliskirène a été bien toléré et a résulté en une baisse additionnelle du BNP de

50 pg/ml par rapport au placebo. L'étude ASPIRE est présentement en cours pour évaluer l'efficacité du fumarate d'aliskirène en post-infarctus.

Effet néoprotecteur¹⁷⁻¹⁸

L'étude AVOID a évalué si le fumarate d'aliskirène pouvait réduire l'albuminurie chez les diabétiques de type 2 souffrant de protéinurie. L'ajout de ce dernier à une dose maximale de losartan a réduit le ratio urinaire albumine/créatinine de 20% comparativement au placebo. L'effet néoprotecteur serait indépendant de l'effet antihypertenseur. L'étude ALTITUDE est présentement en cours pour évaluer si l'ajout du fumarate d'aliskirène chez les diabétiques de type 2 à haut risque peut réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires et rénales.

Effets indésirables⁵

Le fumarate d'aliskirène a été démontré sécuritaire et bien toléré dans les études cliniques. Les effets secondaires les plus fréquents ont été les céphalées (2 à 8 %), la fatigue (2 à 4%), les étourdissements (1 à 5%), la diarrhée (1 à 9 %) et la nasopharyngite (2 à 21%). Le seul effet secondaire qui semble relié à la dose est la diarrhée. L'incidence d'angioedème est peu élevée, soit 0,06%. Le taux d'hyperkaliémie (> 5,5 mEq/L) est de 0,9% versus 0,6% pour le placebo. Ce taux augmente toutefois lorsque le fumarate d'aliskirène est utilisé en concomitance avec un ARA ou un IECA (4 à 6%).

Conclusion

Le fumarate d'aliskirène est le premier agent d'une nouvelle classe d'antihypertenseurs, les inhibiteurs directs de la rénine. Les études ont montré qu'il était aussi efficace que plusieurs agents antihypertenseurs couramment utilisés en pratique, et qu'il était bien toléré. Le contrôle optimal de la pression artérielle étant un objectif souvent difficile à atteindre, le fumarate d'aliskirène représente une option additionnelle dans l'arsenal thérapeutique. Étant un médicament d'exception, il est surtout utilisé en combinaison avec d'autres agents. Présentant des effets cardio- et néoprotecteurs prometteurs, la publication d'études supplémentaires sur ce médicament permettra de mieux définir sa place dans l'algorithme de traitement de l'hypertension artérielle.

Préparé par Marie Groleau, résidente en pharmacie
Révisé par Luc Poirier, pharmacien, CHUL du CHUQ
Octobre 2009

Références :

1. Santé Canada. Avis de décision portant sur ^{PR}RASILEZ. [Page consultée le 26 octobre 2009] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2007_rasilez_105388-fra.php
2. Bomback AS, Toto R. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system : beyond the ACE inhibitor and angiotensin-II receptor blocker combination. *Am J Hypertens* 2009; 22(10):1032-40.
3. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments, [En ligne. Page consultée le 26 octobre 2009]. www.ramq.gouv.qc.ca
4. Sanoski CA. Aliskiren : An oral direct renin inhibitor for the treatment of hypertension. *Pharmacotherapy* 2009; 29(2):193-212.
5. Daugherty KK. Aliskiren. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 65:1323-32.
6. Stanton A, Jensen C, Nussberger J et coll. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2008; 42:1137-43.
7. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL et coll. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111:1012-8.
8. Taylor A, Tschope D, Kilo C et coll. Adding aliskiren to ramipril improves 24-hour blood pressure control compared to ramipril alone in patients with diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24(suppl 4):S81-2.
9. Uresin Y, Taylor A, Kilo C et coll. Aliskiren, a novel renin inhibitor, has greater BP lowering than ramipril and additional BP lowering when combined with ramipril in patients with diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24(suppl 4):S82.
10. Dietz R, Dechend R, Yu CM et coll. Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9(3):163-75.
11. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M et coll. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20:11-20.
12. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D et coll. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007 ; 25:212-26.
13. Strasser RH, Puig JG, Farsang C et coll. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21:780-7.
14. O'Brien E, Barton J, Nussberger J et coll. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49:276-84.
15. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ et coll. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, either alone or in combination with losartan, compared to losartan, on left ventricular mass in patients with hypertension and left

- ventricular hypertrophy : the aliskiren left ventricular assessment of hypertrophy (ALLAY) trial. *Circulation* 2009; 119(4):530-537.
16. Mc Murray JJ, Pitt B, Latinin R et coll. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1(1):17-24.
 17. Pimenta E, Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5(3):459-64.
 18. Parving HH, Persson F, Lewis JB et coll. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358(23):2433-46.