

## ALISKIREN

### ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS: Rasilez®

150 mg / 28 comprimidos recubiertos (26,54 €)

300 mg / 28 comprimidos recubiertos (42,46 €)

### GRUPO TERAPÉUTICO:

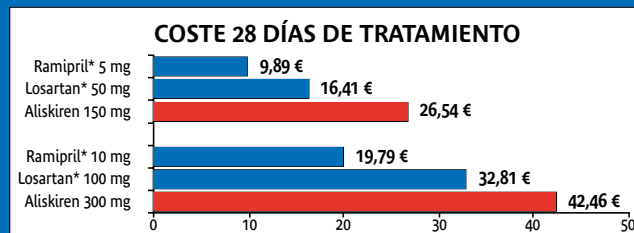
Inhibidores de la renina (código ATC C09XA02)

### CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:

Receta médica. Caducidad inferior a 5 años.

FECHA DE LA REVISIÓN: Diciembre 2008.

### COSTES COMPARATIVOS:



\* Se compara aliskiren con los IECA y ARA II con más indicaciones autorizadas. El coste corresponde al genérico (precio de referencia 2008).

Fuente de datos de PVP de las especialidades: Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible: <http://www.portalfarma.com> [citado: 10/12/2008].

Cómo citar este boletín: Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Aliskiren. *Notas Farmacoter.* 2009; 16 (1):1-2.

### LUGAR EN LA TERAPÉUTICA:

No aporta ventajas 

- *Aliskiren* es un antihipertensivo que actúa sobre el SRA utilizando un nuevo mecanismo de acción, la inhibición directa de la renina.
- A diferencia de los IECA y ARA II, reduce la actividad de la renina plasmática, aunque se desconoce la relevancia clínica de este efecto.
- En los ensayos clínicos, ha demostrado reducciones de la PA superiores a placebo y similares a otros antihipertensivos, tanto en monoterapia como en terapia combinada.
- Su tolerancia es buena, aunque hay que tener la misma precaución que con los IECA y ARA II en lo que se refiere a la hiperpotasemia.
- A falta de estudios de morbi-mortalidad cardiovascular, su utilidad terapéutica queda limitada como terapia añadida en aquellos pacientes en los que no se consigue controlar la PA con las combinaciones de antihipertensivos de primera elección.

-   Mejora relevante
  Utilidad en situaciones concretas  
 No aporta ventajas
  Información insuficiente

*Aliskiren* es el primer inhibidor directo de la renina humana con utilidad clínica, estructura no peptídica y activo por vía oral<sup>(1,2)</sup>. Entre las principales ventajas, el fabricante destaca que es el único fármaco que actúa sobre el sistema renina angiotensina (SRA) capaz de reducir los niveles de angiotensina I y II y la actividad de la renina plasmática, con una eficacia terapéutica superior a otros antihipertensivos y mantenida durante más de 24 horas, así como una buena tolerancia.

### INDICACIONES Y POSOLOGÍA<sup>(3)</sup>

*Aliskiren* está autorizado en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial. Se administra por vía oral en dosis única diaria. Se inicia con 150 mg, alcanzándose el 85-90% del efecto antihipertensivo en las dos primeras semanas, pudiendo aumentarse posteriormente hasta 300 mg en pacientes que no controlan adecuadamente sus cifras tensionales. La toma deberá realizarse junto a una comida ligera no excesiva en grasas, ya que éstas disminuyen la biodisponibilidad del fármaco en un 70% y el pico plasmático hasta en un 85%. Debido a sus propiedades farmacocinéticas, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática ni en mayores de 65 años.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>(1-3)</sup>

Los inhibidores de la renina actúan en la etapa inicial de activación del ciclo del SRA, bloqueando el paso de angiotensinógeno a angiotensina I y en último término la síntesis del péptido principal o angiotensina II. La interacción de la angiotensina II con el receptor AT1 incrementa la presión arterial, la secreción de aldosterona y la reabsorción renal de sodio, activa la neurotransmisión del sistema adrenérgico o simpático y estimula la proliferación celular. Todos estos efectos conforman las bases fisiopatológicas de la hipertensión y de sus consecuencias, como son el daño en órganos diana y el aumento del riesgo vascular.

### FARMACOCINÉTICA<sup>(1,3)</sup>

Tras la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de *aliskiren* es muy baja, en torno al 2-3% de la dosis administrada. Su vida media de eliminación es larga, oscilando entre 34-41 horas. Tan sólo el 1,4% de la dosis se metaboliza en el hígado a través del isoenzima CYP3A4, ya que se elimina mayoritariamente inalterado por las heces (menos del 1% se elimina por orina). La excreción biliar se produce a través del transportador denominado glicoproteína P (gpP), implicado en interacciones con algunos fármacos.

### EFICACIA CLÍNICA

Diversos estudios han demostrado la eficacia antihipertensiva de *aliskiren*, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado. Los ensayos se han realizado en más de 11.000 pacientes adultos de países de Europa, América y Asia con HTA leve-moderada, excepto uno de ellos llevado a cabo en HTA severa<sup>(4)</sup>. La edad media de los pacientes fue de 55 años y no tenían morbilidad asociada, excepto en tres estudios que evaluaron la eficacia del fármaco en poblaciones especiales: edad avanzada<sup>(5)</sup>, diabetes<sup>(6)</sup> y obesidad<sup>(7)</sup>. La variable principal en todos fue la PAD media en sedestación, y la PAS ambulatoria media en 24 horas en el realizado en ancianos<sup>(5)</sup>. Los ensayos fueron de corta duración, la mayoría de 8 semanas (rango 4-26 semanas). Su diseño fue heterogéneo, incluyendo muchos de ellos varias ramas: placebo, monoterapia y terapia combinada. A continuación se resumen los resultados.

#### Aliskiren en monoterapia

En los estudios frente a placebo, se observaron reducciones de la PA dosis-dependientes en el rango de dosis de 150 a 300 mg<sup>(8-13)</sup>. El efecto antihipertensivo se mantuvo las 24 horas del día, medido mediante MAPA<sup>(13)</sup>.

En estudios comparativos, el efecto antihipertensivo de *aliskiren*

fue similar al de otros antihipertensivos utilizados a dosis estándar, como ramipril en diabéticos<sup>(6)</sup>, lisinopril en ancianos<sup>(5)</sup>, losartan<sup>(14)</sup> e irbesartan<sup>(8)</sup>. Sin embargo, **aliskiren** fue significativamente superior a hidroclorotiazida (HCTZ)<sup>(1)</sup> e inferior a atenolol<sup>(15)</sup>. En monoterapia no hay comparación directa con calcioantagonistas.

#### Aliskiren en combinación con otros fármacos antihipertensivos

Se ha demostrado que la asociación de **aliskiren** con otros fármacos antihipertensivos reduce la PA en mayor medida que el fármaco de referencia en monoterapia. Esto ocurre con casi todos los grupos de antihipertensivos utilizados a dosis habituales: diuréticos (HCTZ)<sup>(7,10)</sup>, ARA II (valsartan)<sup>(9,11)</sup>, IECA (ramipril)<sup>(6)</sup> y calcioantagonistas (amlodipino)<sup>(16)</sup>. Sin embargo, la combinación de **aliskiren** con atenolol no fue superior al betabloqueante solo<sup>(15)</sup>.

En otros estudios se ha evaluado la eficacia de **aliskiren** asociado a otros antihipertensivos en comparación con otros fármacos también usados en terapia combinada. Así, cuando **aliskiren** se asoció a HCTZ se observó una eficacia similar a la asociación de HCTZ con lisinopril<sup>(4)</sup>, con irbesartan o con amlodipino<sup>(7)</sup>, y ligeramente superior a ramipril + HCTZ<sup>(17)</sup>. Asociado a valsartan, la eficacia fue similar a valsartan + HCTZ<sup>(9)</sup>, mientras que combinado con amlodipino fue ligeramente superior a amlodipino + HCTZ<sup>(1)</sup>. No se ha comparado con betabloqueantes en terapia combinada.

#### Estudios en protección de órganos diana

Recientemente se han publicado dos estudios que evalúan la eficacia de **aliskiren** en pacientes hipertensos con lesión en órganos diana. Uno es el AVOID, realizado en hipertensos diabéticos tipo 2 con nefropatía y en el que **aliskiren**, añadido a dosis máximas de losartan, produjo mayores reducciones en el cociente albúmina/creatinina que losartan solo. Sin embargo, el ensayo fue de corta duración (6 meses) y no midió variables clínicamente relevantes, como la necesidad de diálisis, trasplante renal o la mortalidad<sup>(18)</sup>. En el otro estudio (ALOFT), realizado en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca tratados con un IECA (o un ARA II) y un betabloqueante, la adición de **aliskiren** redujo los niveles del péptido natriurético tipo B (BNP) en comparación con placebo a los 3 meses. No obstante, se desconoce la influencia clínica de esta variable sobre los eventos cardiovasculares y la mortalidad<sup>(19)</sup>.

Todavía no hay evidencia sobre los beneficios de **aliskiren** en la morbi-mortalidad cardiovascular, aunque ya hay algunos ensayos en marcha pertenecientes a un programa de investigación en protección cardio-renal (ASPIRE HIGHER).

#### SEGURIDAD<sup>(1,3)</sup>

##### Efectos adversos

**Aliskiren** es un fármaco bien tolerado, con una incidencia de efectos adversos a dosis de 300 mg similar a placebo. El más frecuente es la diarrea (<10%). Otros menos frecuentes son la tos (menor que con IECA), edema periférico (menor que con amlodipino), rash, fatiga y angioedema.

La hiperpotasemia ( $K^+ > 5,5$  mmol/l) es poco frecuente en monoterapia, pero aumenta la frecuencia cuando se combina con inhibidores del SRA (IECA o ARA II). En estos casos, es necesario monitorizar los niveles séricos de potasio y creatinina, especialmente en pacientes con diabetes, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca.

##### Precauciones y contraindicaciones

Al igual que ocurre con los IECA y ARA II, no debería utilizarse

durante el primer trimestre del embarazo ni en mujeres que estén planificándolo. Está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Tampoco se recomienda administrarlo en mujeres lactantes.

No está recomendado en menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre su eficacia y seguridad. Por el mismo motivo debe utilizarse con precaución en insuficiencia cardíaca grave (clase III-IV) y en insuficiencia renal grave.

##### Interacciones

El uso simultáneo de **aliskiren** con los inhibidores potentes de la gpP como la ciclosporina, quinidina o verapamilo, está contraindicado por aumento de la biodisponibilidad de **aliskiren**. Debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con inhibidores moderados de la gpP, como el ketoconazol o la claritromicina, así como con los inductores de esta proteína (hipérico, rifampicina). Estos últimos pueden disminuir la biodisponibilidad de **aliskiren**. En pacientes tratados concomitantemente con furosemida hay que considerar una posible pérdida de eficacia del diurético, que puede requerir ajuste de dosis, así como el riesgo de hipotensión junto a diuréticos ahorradores de  $K^+$  o suplementos de potasio. No se descarta la interacción con zumo de pomelo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rasilez. Scientific discussion. European Public Assessment Report. Disponible: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rasilez/rasilez.htm> [citado: 3/12/08].
2. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*. 2006;368:1449-56.
3. Ficha técnica de Aliskiren (Rasilez®). Novartis Europharm Limited, 2007.
4. Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21(10):780-7.
5. Verdecchia P, Calvo C, Möckel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press*. 2007;16(6):381-91.
6. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2007;8(4):190-8.
7. Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1047-55.
8. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*. 2005;111(8):1012-8.
9. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens*. 2007;20(1):11-20.
10. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matriciano-Dimichino L, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens*. 2007;25(1):217-26.
11. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007;370(9583):221-9. Erratum in: *Lancet*. 2007;370(9598):1542.
12. Kushihiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DL. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2006;29(12):997-1005.
13. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(11):1157-63.
14. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, Aliskiren. *Hypertension*. 2003;42:1137-43.
15. Dietz R, Dechend R, Yu CM, Bheda M, Ford J, Prescott MF, et al. 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.
16. Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, Maboudian M, Khan M, Keefe DL. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(10):742-50.
17. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens*. 2008;26(3):589-99.
18. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-46.
19. McMurray JJV, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al; for the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2008;1:17-24.

COMITÉ EDITORIAL: Abad A, Almodóvar M<sup>a</sup>J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Izquierdo JM, Martínez H, Mateo C, Meseguer CM, Morera T, Salz LC, Sevillano M<sup>a</sup>L, Siguín R.

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3 y 7.  
ISSN: 1575-5487 - Depósito Legal: M.16.281-1999

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria, Área 1. C/ Hacienda de Pavones 271, 2<sup>a</sup> planta, 28030 Madrid. Tfno.: 91 301 64 11. [farmac.gapm01@salud.madrid.org](mailto:farmac.gapm01@salud.madrid.org)

DISPONIBLE EN: Internet (<http://www.madrid.org>; <http://www.infodocor.org/notas>), en la Intranet del Servicio Madrileño de Salud (<http://intranet.salud.madrid.org>) y de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://saluda.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:



<http://www.isdbweb.org>