

NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

Nº 147 · 2008

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Principio activo:

ALISKIREN

Nombre Comercial y presentación:

▲ **RASILEZ® (Novartis Farmacéutica)**
150 mg 28 comprimidos recubiertos (26,54 €)
300 mg 28 comprimidos recubiertos (42,46 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica
Junio 2008
Septiembre 2008
Procedimiento de autorización:
Centralizado

Calificación:

**NO SUPONE UN AVANCE
TERAPÉUTICO**



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

Una vez realizada la evaluación de **ALISKIREN** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Continuar utilizando los tratamientos de elección para la hipertensión arterial puesto que el aliskiren no ha mostrado ser superior, en términos de eficacia y seguridad, frente a los hipotensores actualmente disponibles y se desconocen los resultados en morbilidad.

El aliskiren es el primer fármaco comercializado de una nueva clase de antihipertensivos, los inhibidores de la renina.

Eficacia: se ha evaluado la eficacia antihipertensiva del aliskiren en ensayos clínicos realizados, todos excepto uno, en pacientes con hipertensión arterial leve-moderada, la mayoría de 8 semanas de duración. La variable principal de eficacia utilizada es, en casi todos los ensayos, el cambio en la tensión arterial diastólica. En algunos ensayos, se ha comparado con otros antihipertensivos (losartán, irbesartán, valsartán, lisinopril, ramipril) mostrando una eficacia similar. También se ha evaluado su eficacia en terapia combinada con hidroclorotiazida, valsartán y amlodipino y, en la mayoría de los casos, la terapia combinada fue más eficaz que la monoterapia. Sin embargo, dos de las combinaciones de aliskiren con hidroclorotiazida (75/12,5 mg y 150/6,25 mg) no se mostraron más eficaces que la monoterapia. La combinación aliskiren/amlodipino (150/5 mg) se mostró más eficaz que la dosis de 5 mg de amlodipino pero no que la de 10 mg.

No se dispone de datos de su eficacia a largo plazo ni de variables de morbi-mortalidad cardiovascular a diferencia de varios de sus comparadores.

Seguridad: similar a otros antihipertensivos con los que se ha comparado a corto plazo. No hay datos sobre su seguridad a largo plazo.

Coste: mayor que los tratamientos actualmente disponibles.

Por tanto, no se puede recomendar el uso de aliskiren como primera opción ni en monoterapia ni en tratamiento combinado.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: *

Importante mejora terapéutica: ***

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: **

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Iñigo Alzpira, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Ixasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odrizola, Isabel Porras, Mª Teresa Santamaría, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial.

Está **contraindicado** en el segundo y tercer trimestres de embarazo y en pacientes que hayan experimentado angioedema en tratamiento previo con aliskiren.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El aliskiren es un inhibidor selectivo de la renina. Inhibe el sistema renina-angiotensina (SRA), disminuyendo los niveles de angiotensina I y II. A diferencia de otros inhibidores del SRA, disminuye la actividad de la renina plasmática en un 50-80% en hipertensos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día. Puede incrementarse hasta 300 mg si la tensión arterial no está adecuadamente controlada.

Debe tomarse con una comida ligera, preferiblemente a la misma hora cada día.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de aliskiren, solo o combinado con otros antihipertensivos, se ha evaluado en varios ensayos clínicos de corta duración (no más de 8 semanas de duración, excepto uno⁴, y con pacientes con HTA leve-moderada, excepto uno con HTA grave. En la mayoría, la variable principal fue la variación de la tensión arterial diastólica (TAD).

Ensayos con comparación frente a placebo: en la mayoría de los estudios frente a placebo^{3,5,6,8,9}, el aliskiren, a las dosis de 75, 150, 300 y 600 mg, se mostró más eficaz que el placebo en la reducción de la tensión arterial (TA). Sin embargo, en uno de los ensayos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de 75 y 150 mg de aliskiren y placebo⁷.

Ensayos con comparador activo: se ha evaluado la eficacia de aliskiren frente a diferentes comparadores activos. Frente a *losartán* 100 mg¹⁰, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre éste y la mayoría de las dosis de aliskiren (75, 150 y 300 mg) aunque la dosis de 37,5 mg de aliskiren fue menos eficaz que el losartán. Frente a *irbesartán* 150 mg⁸, la dosis de 150 mg de aliskiren fue tan eficaz como el irbesartán pero, a las dosis de 300 y 600 mg, el aliskiren redujo de forma más eficaz la TA. Frente al *lisinopril*, hay dos ensayos: en uno de ellos¹¹, realizado con pacientes con HTA grave y en el que la eficacia antihipertensiva fue variable secundaria, no hubo diferencias entre ambos tratamientos; en el otro ensayo¹³, realizado en pacientes de más de 65 años, el lisinopril se mostró más eficaz que la dosis de 150 mg de aliskiren en la reducción de la TAS y más eficaz que todas las dosis de aliskiren en la reducción de la TAD. Frente al *ramipril*, hay dos ensayos: en uno de ellos⁴, aliskiren 150 mg dosis inicial fue más eficaz en la reducción de la TA que ramipril 5 mg dosis inicial; en el otro, aliskiren 300 mg fue no inferior (margen 2 mmHg para la TAD) a ramipril 10 mg en la disminución de la TAD.

Ensayos con terapia combinada:

*Aliskiren/valsartán*¹: la reducción de la TA con valsartán (160 y 320 mg), con valsartán+hidroclorotiazida (160/12,5) y con todas las combinaciones de aliskiren+valsartán (75/80, 150/160 y 300/320) fue significativamente superior a la conseguida con aliskiren 150 mg aunque estos resultados corresponden a la variable secundaria del ensayo. *Aliskiren/hidroclorotiazida*⁸ (75-300/6,25-25 mg) fue más eficaz en la reducción de la TA que la monoterapia con cada uno de los fármacos, excepto en los grupos aliskiren/hidroclorotiazida 75/12,5 y 150/6,25. *Aliskiren+valsartán*⁹ (150-300/160-320 mg) fue más eficaz en la reducción de la TA que la monoterapia, con cada uno de los fármacos. *Aliskiren+ramipril*¹² (300/10 mg) fue más eficaz que cada uno de los fármacos en la reducción de la TAD y, en la reducción de la TAS, fue más eficaz que el ramipril pero no que el aliskiren. En pacientes obesos (IMC \geq 30 kg/m²), *aliskiren+hidroclorotiazida*¹⁴ (150-300/25 mg) fue más eficaz que la hidroclorotiazida en la reducción de la TA. *Aliskiren+amlodipino*¹⁵ (150/5 mg) redujo significativamente más la TAD que la dosis de 5 mg de amlodipino, pero no que la dosis de 10 mg.

En el informe de evaluación de la EMEA² hay datos de dos ensayos aún no publicados: en uno de ellos, la disminución de la TA es ligeramente mayor con aliskiren 300 mg que con hidroclorotiazida 25 mg, tanto en monoterapia como asociado al amlodipino; en el otro ensayo, el único en el que el aliskiren se compara con un betabloqueante, atenolol 100 mg reduce ligeramente más la TAD que aliskiren 300 mg y la asociación de ambos es más eficaz que el aliskiren pero no más que el atenolol.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

La tolerabilidad se consideró como variable principal sólo en un ensayo¹¹ en el que se comparó aliskiren 150 mg frente a lisinopril 20 mg. La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos. Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos con una frecuencia mayor que con el placebo fueron diarrea (2,4%), tos (1,0%) y edema periférico (0,9%)¹². Se han observado pequeños descensos de los valo-

res de hemoglobina y hematocrito, incrementos leves de los niveles de potasio y, además, se han notificado casos de angioedema.

Interacciones¹

- *Valsartán, metformina, amlodipino, cimetidina, irbesartán o atorvastatina*: pueden modificar la C_{max} o el AUC del aliskiren pero no requiere ajuste de la dosis de ninguno de los fármacos.
- *Inductores de la glicoproteína P* (hierba de San Juan, rifampicina): pueden disminuir la biodisponibilidad.
- *Inhibidores de la glicoproteína P* (ketoconazol) y del CYP3A4: pueden aumentar los niveles plasmáticos de aliskiren.
- *Fármacos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio*: precaución por posible hipertotasemia.
- *Las comidas con alto contenido graso* reducen de forma significativa la absorción de aliskiren.
- *Digoxina*: el aliskiren puede reducir ligeramente la biodisponibilidad de ésta.
- *Furosemida*: el aliskiren puede disminuir sus niveles plasmáticos, lo que puede requerir un ajuste de la dosis de furosemida.

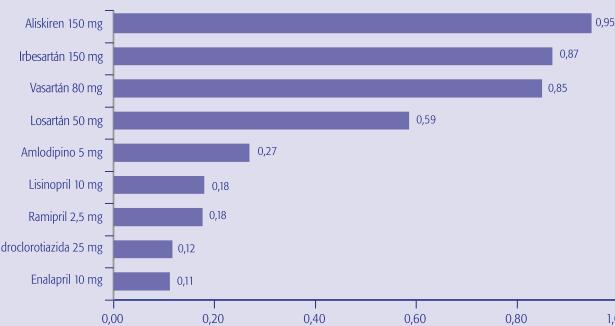
Precauciones de empleo¹

- Interrumpir el tratamiento ante signos de angioedema.
- Mayor riesgo de hipertotasemia en pacientes en tratamiento con otros fármacos que inhiban el SRA y/o con la función renal comprometida y/o diabetes mellitus.
- Precaución en personas con insuficiencia cardiaca.
- Interrumpir el tratamiento ante diarrea grave y persistente.
- Pacientes con una marcada depleción de sodio y/o volumen pueden sufrir hipotensión sintomática.

Uso en situaciones especiales¹

- *Insuficiencia renal*: precaución en caso de insuficiencia renal grave por la falta de datos sobre su seguridad.
- *Menores de 18 años*: no está recomendado su uso debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.
- *Lactancia*: no se recomienda su uso.

COSTE (€)/DDD



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Sólo se dispone de información sobre la eficacia y seguridad del aliskiren a corto plazo y principalmente en pacientes con hipertensión leve-moderada y sin otra patología grave asociada. La variable principal de eficacia utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos es el cambio en la TAD que es una variable intermedia. Una reducción de la TA por cualquier vía no conlleva, necesariamente, una reducción de la morbilidad y mortalidad a largo plazo.

El aliskiren en monoterapia ha dado lugar a descensos en la TA similares a los observados con otras clases de antihipertensivos como los IECA (lisinopril, ramipril 10 mg), los ARA II (losartán, valsartán, irbesartán) y los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (amlodipino). En algunos ensayos clínicos, los descensos de la TAD fueron inferiores a los obtenidos con valsartán 160 mg y lisinopril 10 mg. En tratamiento combinado tiene efectos aditivos cuando se administra junto con hidroclorotiazida, ramipril y valsartán, no así en la asociación con amlodipino. No hay datos sobre su eficacia en variables de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por tanto, en pacientes con hipertensión leve-moderada, cuando las modificaciones en el estilo de vida no sean suficientes y haya que comenzar con un tratamiento farmacológico, se deberían seguir utilizando aquellos fármacos de los que se dispone una mayor experiencia y que se han mostrado eficaces en reducir la morbi-mortalidad cardiovascular (diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, IECA, ARA II). Entre estos, la elección de uno sobre otro dependerá del tipo de paciente.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE ALISKIREN en:
<http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>