

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	RASILEZ® 150 mg
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por 2 ó 4 blísteres de PA/AL/PVC con 7 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza.
Fabricante, país:	1-NOVARTIS PHARMA STEIN AG., Stein, Suiza, Formulación, llenado y envase. 2-NOVARTIS PHARMA S.P.A., Nápoles, Italia. Formulación, llenado y envase.
Número de Registro Sanitario:	M-10-032-C09
Fecha de Inscripción:	15 de febrero de 2010
Composición:	Cada comprimido recubierto contiene: Aliskireno 150,0 mg (eq. a 165,75 mg de hemifumarato de aliskireno).
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:
Tratamiento de la hipertensión.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones:
Uso en Embarazo y lactancia.
Sin embargo, otras sustancias que ejercen un efecto directo sobre el sistema renino-angiotensínico se han asociado a malformaciones fetales graves y muerte de neonatos. Como no se han realizado estudios clínicos específicos, no se recomienda el uso de aliskireno durante el embarazo ni en mujeres que tengan planificado quedarse embarazadas (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD). Los profesionales sanitarios que prescriban cualquier fármaco que actúe en el sistema renino-angiotensínico (SRA) deben prevenir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas del riesgo de utilizar dichos fármacos durante el embarazo. Si se confirma el embarazo, se ha de interrumpir cuanto antes la administración de Rasilez.

Riesgo de hipotensión sintomática

Cabe la posibilidad de hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Rasilez en los casos siguientes:

Pacientes con pronunciada hipovolemia o

Pacientes con hiponatremia o

Uso combinado de aliskireno con otros fármacos que actúen sobre el SRA (véase el apartado INTERACCIONES).

Se debe corregir la hipovolemia o la hiponatremia antes de administrar Rasilez, o bien debe iniciarse el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

Pacientes con disfunción renal preexistente

En los ensayos clínicos, Rasilez no fue estudiado en pacientes hipertensos con disfunción renal grave (creatinina ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ en las mujeres y ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ en los varones o filtración glomerular [FG] estimada < 30 ml/min), ni en pacientes con antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión arterial de origen vasculorrenal.

No se recomienda el uso de Rasilez en pacientes con disfunción renal grave (FG < 30 ml/min), véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

Debe evitarse el uso de Rasilez, solo o asociado a otro fármaco que actúe sobre el SRA, en los pacientes con disfunción renal grave (FG < 30 ml/min), véase el apartado INTERACCIONES.

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada (FG < 30 ml/min).

Pacientes con estenosis de la arteria renal

No se dispone de datos sobre el uso de Rasilez en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en el único riñón. Otros fármacos que afectan al SRA pueden aumentar el nitrógeno ureico en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal, de modo que es necesario tener prudencia en estos pacientes.

Riesgo de disfunción renal o de alteración de los electrolitos séricos

Como otros fármacos que actúan sobre el SRA, el aliskireno puede aumentar la concentración de potasio, creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre. El uso concomitante de otros fármacos que actúan sobre el SRA o el uso de AINE, como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX 2), puede potenciar el aumento del potasio sérico (véase el apartado INTERACCIONES). Los pacientes con diabetes mellitus corren un mayor riesgo de hiperpotasemia durante el tratamiento con aliskireno.

Cabe la posibilidad de agravamiento de la función renal en los pacientes que reciben aliskireno y otros fármacos que actúan sobre el SRA o AINE de forma simultánea, o en los pacientes con enfermedad renal preexistente, con diabetes mellitus o con otros trastornos predisponentes a la disfunción renal, como la hipovolemia, la insuficiencia cardíaca o una hepatopatía.

Al inicio del tratamiento con Rasilez y periódicamente durante el mismo se aconseja la supervisión estrecha de los electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios de electrolitos (como el potasio).

Uso concomitante con la ciclosporina A o el itraconazol

No se recomienda el uso concomitante de aliskireno con inhibidores potentes de la glucoproteína P, como la ciclosporina o el itraconazol (véase el apartado INTERACCIONES).

Reacciones anafilácticas y angioedema

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas y angioedemas, durante el tratamiento con aliskireno (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). No obstante, en los ensayos clínicos comparativos, los raros casos de angioedema observados con el aliskireno fueron comparables a los del tratamiento con el placebo o la hidroclorotiazida. Desde la comercialización del producto, se han comunicado reacciones anafilácticas con una frecuencia desconocida. Es necesario tener una especial precaución en los pacientes propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes deben suspender el tratamiento de inmediato y hay que pedirles que comuniquen al médico de inmediato cualquier signo indicativo de reacción alérgica (especialmente, la dificultad para respirar o deglutir y la hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua). Se deben tomar las medidas de vigilancia y terapéuticas adecuadas.

Efectos Indeseables:

Resumen del perfil toxicológico

Los efectos de Rasilez se han estudiado en más de 7800 pacientes, de los cuales un número superior a 2300 recibió tratamiento durante 6 meses y un número superior a 1200, durante más de un año. La incidencia de acontecimientos adversos no guardó relación alguna con el sexo biológico, la edad, el índice de masa corporal, la raza o el origen étnico. El tratamiento con Rasilez fue bien tolerado, con una incidencia general de acontecimientos adversos parecida a la del grupo de placebo hasta los 300 mg. Los acontecimientos adversos fueron por lo general leves y transitorios y rara vez exigieron la suspensión del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

El uso de Rasilez no se asoció con una mayor incidencia de tos seca, como ocurre generalmente con los inhibidores de la ECA. La incidencia de tos fue semejante en el grupo de placebo y de Rasilez (0,6% y 0,9%, respectivamente).

En los tratamientos con aliskireno se han registrado angioedemas. En los ensayos clínicos comparativos, los angioedemas observados esporádicamente durante el tratamiento con aliskireno tuvieron una frecuencia (0,3%) similar a la del placebo (0,4%) o a la de la hidroclorotiazida (0,2%).

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Trastornos gastrointestinales	
Frecuente:	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente:	Exantema
Pruebas complementarias	
Frecuente:	Hiperpotasemia

Datos de laboratorio

En los ensayos clínicos comparativos, la administración de Rasilez pocas veces se asoció con variaciones clínicamente significativas de las magnitudes usuales de laboratorio. En los ensayos clínicos con pacientes hipertensos, Rasilez no ejerció efectos clínicamente importantes sobre el colesterol total, las lipoproteínas de alta densidad, los triglicéridos en ayunas, el ácido úrico o la glucosa en ayunas.

Hemoglobina y hematocrito: Se han observado pequeñas reducciones de la hemoglobina y del hematocrito (una reducción media de aproximadamente 0,05 mmol/l y 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a anemias. Dicho efecto también se aprecia con otros fármacos que actúan sobre el SRA, tales como los IECA y los ARA.

Potasio sérico: En los pacientes con hipertensión idiopática tratados solamente con Rasilez, las elevaciones del potasio sérico fueron leves e infrecuentes. No obstante, en un estudio en el que se utilizó Rasilez junto con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en una población de diabéticos, el aumento del potasio sérico fue más frecuente (del 5,5%), véase el apartado CONTRAINDICACIONES.

Está indicada la vigilancia de los electrolitos y de la función renal durante el uso de Rasilez (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización del producto se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación (Tabla 2) a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.1) y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario
Reacciones anafilácticas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES); hipersensibilidad; urticaria
Trastornos cardíacos
Mareos; edema periférico
Trastornos vasculares
Hipotensión arterial
Trastornos gastrointestinales
Náuseas; vómitos
Trastornos hepatobiliares
Trastorno hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica; prurito; eritema
Trastornos renales y urinarios
Disfunción renal; insuficiencia renal
Pruebas complementarias
Aumento de creatinina en sangre, aumento de enzimas hepáticas

*Casos aislados de trastorno hepático con síntomas clínicos e indicios analíticos de disfunción hepática más pronunciada.

Posología y modo de administración:

Población destinataria general

La dosis inicial recomendada de Rasilez es de 150 mg una vez al día. En los pacientes cuya tensión arterial no está suficientemente controlada, se puede aumentar la dosis hasta 300 mg diarios.

Se percibe un efecto antihipertensor considerable (del 85% al 90%) en el transcurso de dos semanas tras el inicio del tratamiento con 150 mg diarios.

Rasilez se puede utilizar solo o asociado con otros antihipertensores. No debe utilizarse simultáneamente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere el ajuste inicial de la dosis en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada. No se recomienda el uso de Rasilez en pacientes con disfunción renal grave (FG<30 ml/min), véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

Disfunción hepática

No se requiere el ajuste inicial de la dosis en los pacientes con disfunción hepática entre leve y grave (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad)

No se ha establecido la inocuidad ni la eficacia de Rasilez en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requiere el ajuste inicial de la dosis en los pacientes ancianos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

Rasilez puede administrarse con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Antinflamatorios no esteroides (AINE), como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2): En los pacientes de edad avanzada, hipovolémicos (incluidos los que reciben tratamiento diurético) o con alteración de la función renal, la administración simultánea de AINE con fármacos que actúan sobre el SRA puede provocar un deterioro de la función renal e incluso una posible insuficiencia renal aguda, que por lo general es reversible (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La coadministración de AINE puede atenuar el efecto antihipertensor de los fármacos que actúan sobre el SRA, como el aliskireno.

Potasio y diuréticos ahorradores de potasio:

La experiencia de uso de otros fármacos que afectan al SRA indica que el aliskireno puede incrementar el potasio sérico cuando se administra con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio. Se aconseja cautela en caso de que la comedición se considere necesaria (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Doble bloqueo del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRA):

El uso concomitante de aliskireno con otros fármacos que actúan sobre el SRA, como los IECA o los ARA, se asocia a un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Se recomienda supervisar la tensión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes que reciben aliskireno y otros fármacos que afectan al SRA (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El uso concomitante de aliskireno con un ARA o un IECA en pacientes con diabetes de tipo 2 está contraindicado (véase el apartado CONTRAINDICACIONES) y debe evitarse en los pacientes con disfunción renal grave (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Furosemida:

La administración oral simultánea de aliskireno y furosemida no tuvo efecto sobre la farmacocinética de aliskireno, pero redujo la exposición a la furosemida. Cuando el aliskireno (300 mg/día) se administró simultáneamente con furosemida oral (20 mg/día) a sujetos sanos, el AUC y la C_{\max} de esta última disminuyeron un 28% y un 49%, respectivamente. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la coadministración de aliskireno (300 mg/día) redujo el AUC y la C_{\max} plasmáticos de la furosemida oral (60 mg/día) en un 17% y un 27%, respectivamente, y redujo la eliminación de furosemida en la orina de 24 horas en un 29%. Durante la coadministración de aliskireno (300 mg/día) y furosemida (60 mg/día), se observó una disminución de la excreción urinaria de sodio y del volumen de orina durante las primeras 4 horas (en un 31% y un 24%, respectivamente), en comparación con la furosemida sola. Se apreciaron pequeñas variaciones en la farmacocinética y la eficacia de la furosemida cuando se administraron 150 mg de aliskireno/día, que no llegaron a tener significación estadística. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen total de orina y la excreción urinaria de sodio durante 24 horas en el estado estacionario entre el tratamiento con furosemida sola y el tratamiento con furosemida y aliskireno (150 mg o 300 mg). Tampoco se registraron variaciones estadísticamente significativas en el peso de los pacientes que recibieron simultáneamente furosemida y aliskireno (media=83,6 kg con 150 mg de aliskireno y media=84,6 kg con 300 mg de aliskireno) en comparación con el peso de los pacientes que recibieron

furosemida sola (media=83,4 kg). Por lo tanto, en los pacientes tratados simultáneamente con aliskireno y furosemida oral, se recomienda vigilar los efectos de la furosemida cuando se empiece a administrar o se ajuste la dosis de furosemida o de aliskireno.

Interacciones farmacocinéticas

Rasilez tiene poca capacidad de interacción farmacocinética con otros medicamentos.

Se han efectuado estudios farmacocinéticos clínicos con los siguientes fármacos sin que se identificaran interacciones: acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato de isosorbida, irbesartán, digoxina, ramipril e hidroclorotiazida. La administración de aliskireno con valsartán, metformina, amlodipino o cimetidina afectó la $C_{m\acute{a}x}$ o el AUC de aliskireno entre un 20% y un 30% (se observó una disminución del 28% con valsartán o metformina o un aumento del 29% y el 19% con amlodipino y cimetidina, respectivamente). La coadministración de aliskireno no ejerció efecto significativo alguno sobre la farmacocinética de atorvastatina, valsartán, metformina o amlodipino. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskireno ni de dicha comedicación. No obstante, se requiere cautela a la hora de administrar simultáneamente aliskireno con un ARA o un IECA (véase el subapartado anterior DOBLE BLOQUEO DEL SISTEMA RENINO-ANGIOTENSINO-ALDOSTERÓNICO [SRA])

Interacciones con la glucoproteína P

Los estudios *in vitro* indican que la MDR1 (glucoproteína P) es el principal transportador implicado en la absorción y el destino del aliskireno. El potencial de interacciones farmacológicas en el sitio de la glucoproteína P probablemente dependerá del grado de inhibición de dicho transportador.

Inhibidores potentes de la glucoproteína P

Un estudio de interacciones farmacológicas tras dosis únicas efectuado en sujetos sanos ha demostrado que la ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta 2,5 veces más la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskireno (75 mg) y quintuplica el AUC de este fármaco. En los sujetos sanos, el itraconazol (100 mg) hace que el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del aliskireno (150 mg) sean unas 6,5 veces y 5,8 veces mayores, respectivamente. Por lo tanto, no se recomienda el uso simultáneo de dichos fármacos con aliskireno (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Inhibidores moderados de la glucoproteína P

La administración de ketoconazol (200 mg) con aliskireno (300 mg) aumenta en un 80% las concentraciones plasmáticas de aliskireno (AUC y $C_{m\acute{a}x}$). Los estudios preclínicos indican que la coadministración de ketoconazol y aliskireno potencia la absorción gastrointestinal de aliskireno y reduce la excreción biliar. La administración de una dosis oral única de 300 mg de aliskireno con 240 mg de verapamilo prácticamente duplica el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskireno. Cabe esperar que el aumento de las concentraciones plasmáticas de aliskireno en presencia de ketoconazol o verapamilo sea el mismo que el que se produciría si se duplicara la dosis de aliskireno; en los ensayos clínicos comparativos se observó que se toleran bien dosis de aliskireno de hasta 600 mg, o del doble de la mayor dosis terapéutica recomendada. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskireno.

Sustratos o inhibidores débiles de la glucoproteína P

No se han observado interacciones importantes con el atenolol, la digoxina, el amlodipino o la cimetidina. La coadministración de atorvastatina (80 mg) aumenta en un 50% el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskireno (300 mg) en el estado estacionario.

Interacciones con el CYP450

El aliskireno no inhibe las isoenzimas del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A), ni tampoco induce la CYP3A4. Las enzimas del citocromo P450 metabolizan mínimamente el aliskireno, de modo que no cabe esperar que el aliskireno altere la exposición sistémica de los inhibidores, inductores o sustratos de dichas enzimas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, embarazo, lactancia y fecundidad

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Los profesionales sanitarios que prescriban un fármaco que actúe sobre el sistema renino-angiotensínico (SRA) deben prevenir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

del riesgo de utilizar dichos fármacos durante el embarazo. Con respecto a las mujeres que estén planificando quedarse embarazadas, consúltese el subapartado EMBARAZO a continuación.

Embarazo

No se tienen suficientes datos sobre el uso de aliskireno en las gestantes. El aliskireno no fue teratógeno en ratas o conejos (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Sin embargo, otras sustancias que ejercen un efecto directo sobre el SRA se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte de neonatos. Como cualquier medicamento que actúa directamente sobre el sistema renino-angiotensínico (SRA), Rasilez no debe utilizarse durante la gestación (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) ni en las mujeres que pretendan quedarse embarazadas. En caso de embarazo durante el tratamiento, la administración de Rasilez debe interrumpirse de inmediato.

Lactancia

No se sabe si el aliskireno se elimina en la leche humana, pero sí que pasa a la leche de las ratas lactantes. Debido a la posibilidad de efectos adversos en los lactantes, se ha de optar entre suspender la lactancia natural o interrumpir el tratamiento con Rasilez, tomando en consideración la importancia de Rasilez para la madre.

Fecundidad

No se dispone de datos acerca de los efectos del aliskireno sobre la fecundidad humana. No se ha constatado un menoscabo de la fecundidad en los estudios realizados en ratas (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias.

No se han efectuado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis.

Se dispone de escasos datos relacionados con la ingestión de sobredosis en el ser humano. Habida cuenta de la actividad antihipertensora de aliskireno, lo más probable es que la sobredosis produzca hipotensión. En caso de hipotensión sintomática se debe instaurar un tratamiento de apoyo.

En un estudio realizado en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis, la depuración por diálisis del aliskireno era baja (<2% de la depuración oral). Por consiguiente, la diálisis resulta insuficiente para tratar la sobredosis de aliskireno.

Propiedades farmacodinámicas.

Rasilez es un inhibidor de la renina humana directo, selectivo, potente, de naturaleza no peptídica y oralmente activo. Rasilez actúa en el punto exacto de activación del SRA al fijarse a la enzima renina, y al hacerlo bloquea la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I y reduce la actividad de la renina plasmática (ARP), la angiotensina I y la angiotensina II.

El riñón segrega renina en respuesta a disminuciones del volumen sanguíneo y de la irrigación renal. Dicha respuesta inicia un ciclo en el que intervienen el sistema SRA y un circuito de autorregulación homeostática. La renina escinde el angiotensinógeno para formar el decapeptido inactivo angiotensina I (Ang I). La Ang I es convertida en el octapéptido activo angiotensina II (Ang II) por la enzima conversora de la angiotensina (ECA) y otras vías alternativas. La Ang II es un vasoconstrictor potente y produce la liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas presinápticas. También estimula la secreción de aldosterona y la reabsorción de sodio. Estos efectos en conjunto aumentan la tensión arterial. Los incrementos crónicos de Ang II redundan en la expresión de marcadores y de mediadores de la inflamación y en la aparición de la fibrosis que se asocian a la lesión del órgano afectado. La Ang II también inhibe la liberación de renina, produciendo de este modo una retroinhibición del sistema. La elevada actividad de la renina plasmática (ARP) se ha asociado separadamente con un mayor riesgo cardiovascular en pacientes normotensos e hipertensos.

Todos los compuestos que inhiben este sistema, incluidos los inhibidores de la renina, suprimen el circuito de retroinhibición, lo cual produce un incremento compensatorio de la concentración plasmática de renina. Cuando este aumento ocurre durante un tratamiento con IECA y ARA, se acompaña de niveles elevados de ARP. No obstante, durante el tratamiento con aliskireno los efectos del circuito de autorregulación están neutralizados. A consecuencia de ello, se reduce la ARP, la Ang I y la Ang II, ya sea que el aliskireno se utilice en monoterapia o en asociación con otros fármacos antihipertensores.

El tratamiento con Rasilez reduce la ARP en los pacientes hipertensos. En los ensayos clínicos, la reducción de la ARP varió entre un 50% y un 80%. Idéntica variación se observa cuando el aliskireno se administra asociado con otros antihipertensores.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de aliskireno se alcanzan entre una 1 y 3 horas después de la absorción oral. La biodisponibilidad absoluta del aliskireno es del 2,6%. Los alimentos reducen la exposición (AUC) y la $C_{m\acute{a}x}$, pero ejercen un efecto mínimo en la farmacodinamia, de modo que el medicamento se puede administrar con o sin alimentos. Se alcanzan concentraciones plasmáticas estacionarias entre 5 y 7 días después de la administración de dosis únicas diarias; dichas concentraciones son casi el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Distribución

El aliskireno se distribuye uniformemente por todo el organismo tras la administración oral. Cuando se administra por vía intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado estacionario es de unos 135 litros, lo que indica que el aliskireno se distribuye ampliamente dentro del espacio extravascular. La unión del aliskireno con proteínas plasmáticas es moderada (del 47 al 51%) e independiente de la concentración.

Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación media es de unas 40 horas (varía entre 34 y 41 horas). El aliskireno se elimina principalmente como compuesto inalterado en las heces (78%). Se metaboliza cerca del 1,4% de la dosis oral total. La CYP3A4 es la enzima responsable de dicho metabolismo. Tras la administración oral se recupera en la orina en torno al 0,6% de la dosis, y luego de la administración intravenosa, la depuración plasmática media es aproximadamente igual a 9 l/h.

Linealidad o no linealidad

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de aliskireno y la exposición (AUC) a este fármaco aumentan de forma proporcional a la dosis en el intervalo de 75 a 600 mg.

Poblaciones especiales

Rasilez es un antihipertensor eficaz que se administra una vez al día a pacientes adultos, sea cual fuere el sexo, la edad, el índice de masa corporal o el origen étnico de la persona en cuestión.

Disfunción renal

La farmacocinética de aliskireno se estudió en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal. Los AUC y $C_{m\acute{a}x}$ relativos del aliskireno en los individuos con disfunción renal eran entre 0,8 y dos veces mayores que los valores de los individuos sanos tras la administración de dosis únicas y en el estado estacionario. No obstante, los cambios observados no se correlacionaban con la gravedad de la disfunción renal. No se requiere el ajuste inicial de la dosis de Rasilez en pacientes con disfunción renal entre leve y moderada. No se recomienda el uso de Rasilez en pacientes con disfunción renal grave ($FG < 30$ ml/min), véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

La farmacocinética del aliskireno se evaluó en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis. La administración de una dosis oral única de 300 mg de aliskireno produjo cambios ínfimos en la farmacocinética del aliskireno en comparación con los sujetos sanos de características similares ($C_{m\acute{a}x}$ menos de 1,2 veces mayor; AUC 1,6 veces mayor como máximo). El momento de la hemodiálisis no alteró significativamente la farmacocinética del aliskireno en los pacientes con nefropatía terminal. Por consiguiente, no se justifica proceder al ajuste de la dosis en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis.

Disfunción hepática

No se ha observado una alteración significativa de la farmacocinética de aliskireno en los pacientes con enfermedad hepática entre leve y grave. Por consiguiente, no es necesario el ajuste inicial de la dosis de Rasilez en tales pacientes (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

Tampoco se requiere un ajuste inicial de la dosis de Rasilez en los pacientes ancianos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Hipertensión

En los pacientes hipertensos, Rasilez reduce tanto la tensión arterial sistólica como la diastólica de forma prolongada y dependiente de la dosis. La administración única diaria de Rasilez en dosis de 150 y 300 mg redujo eficazmente la tensión arterial durante el intervalo de administración completo de 24 horas (el beneficio se mantenía hasta las primeras horas de la mañana), con una razón media del 98% entre las cifras de tensión diastólica registradas en el máximo y el mínimo con la dosis de 300 mg. Al cabo de dos semanas se apreciaba entre el 85% y el 90% del máximo efecto hipotensor. Dicho efecto se mantuvo en los pacientes tratados durante más de un año, como lo reveló la diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo cuatro semanas después de la retirada aleatorizada. Al cesar el tratamiento, las cifras de tensión arterial revirtieron progresivamente hasta su valor inicial en el curso de varias semanas sin que se observara un efecto de rebote en la tensión arterial ni en la ARP.

No ha habido indicios de hipotensión tras la administración de la primera dosis, ni efectos sobre la frecuencia del pulso en los pacientes de los ensayos comparativos. En los pacientes con hipertensión no complicada en monoterapia con Rasilez rara vez se observó una excesiva hipotensión (0,1%). Tampoco fue frecuente (<1%) en las politerapias a base de aliskireno y otros antihipertensores.

En los ensayos comparativos, el efecto hipotensor de Rasilez asociado con hidroclorotiazida o ramipril fue aditivo y las asociaciones farmacológicas fueron bien toleradas. La asociación de Rasilez con un inhibidor de la ECA, el ramipril, redundó en una menor incidencia de tos que en el caso del ramipril solo (aliskireno-ramipril: 1,8% frente a ramipril: 4,7%). La dosis de 150 mg de aliskireno (Rasilez) también ejerció un efecto hipotensor aditivo y fue bien tolerada en los pacientes que no habían respondido suficientemente a 5 mg de amlodipino, un antagonista de los canales de calcio (ACC). La eficacia era similar a la de 10 mg de amlodipino, pero la incidencia de edema, menor (aliskireno-amlodipino: 2,1%; amlodipino: 11,2%). La coadministración de valsartán (un ARA) fue bien tolerada.

La eficacia hipotensora de Rasilez es comparable a la de otros antihipertensores de la clase de los IECA, los ARA y los antagonistas del calcio.

Se compararon los efectos antihipertensores de aliskireno (Rasilez) e hidroclorotiazida en un estudio de diseño aleatorizado, de doble enmascaramiento, en grupos paralelos, de 26 semanas de duración y con adición opcional de amlodipino. Tras la monoterapia de 12 semanas de duración con 300 mg de aliskireno o 25 mg de hidroclorotiazida, la reducción de la tensión arterial (sistólica/diastólica) con respecto al inicio fue de 17,0/12,3 mmHg con el aliskireno o de 14,4/10,5 mmHg con la hidroclorotiazida. Al concluir el estudio, la reducción de la tensión arterial (sistólica/diastólica) con respecto al inicio fue de 19,6/14,2 mmHg con 300 mg de aliskireno y de 17,9/13,0 mmHg con 25 mg de hidroclorotiazida.

Rasilez en monoterapia fue inocuo y eficaz en los pacientes diabéticos hipertensos. Asociado con ramipril, redujo la tensión arterial de forma aditiva en comparación con las monoterapias respectivas.

En los pacientes obesos hipertensos tratados ineficazmente con hidroclorotiazida, la adición de Rasilez a dicho tratamiento produjo una reducción adicional de la tensión arterial, comparable a la que se hubiera logrado con la adición de irbesartán o amlodipino. Los efectos antihipertensores de Rasilez fueron independientes de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el origen étnico.

En un estudio de 3 meses realizado en 302 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca leve y estable en el momento del estudio, todos los cuales estaban recibiendo un tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca estable (un IECA o un ARA, un betabloqueante y, en un tercio de ellos, un antagonista de la aldosterona), la adición de 150 mg de Rasilez se toleró bien. Las concentraciones de péptido natriurético de tipo B se redujeron un 25% en el grupo que recibía Rasilez en comparación con el placebo.

En un estudio de 9 meses realizado en 901 pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) con hipertensión sistólica idiopática se comparó la eficacia y la seguridad de un tratamiento a base de aliskireno con las de un tratamiento a base de ramipril. Ambos tratamientos (150 o 300 mg de aliskireno al día o 5 o 10 mg de ramipril al día) se administraron durante 36 semanas con la posibilidad de añadirles hidroclorotiazida (12,5 o 25 mg) y amlodipino (5 o 10 mg) a las semanas 12 y 22, respectivamente. Durante el período de 12 semanas, la monoterapia con aliskireno redujo la tensión arterial sistólica o diastólica en unos 14,0/5,1 mmHg y la monoterapia con ramipril la redujo en unos 11,6/3,6 mmHg. Las diferencias de tensión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. Al cabo de 12 semanas, hubo necesidad de añadir hidroclorotiazida al tratamiento en el 46,3% de los pacientes que recibían aliskireno y en el 55,5% de los pacientes que recibían ramipril. Al cabo de 22 semanas, hubo necesidad de añadir amlodipino al tratamiento en el 11,5% de los pacientes que recibían aliskireno y en el 15,7% de los pacientes que recibían ramipril. La tolerabilidad fue comparable en ambos grupos terapéuticos, pero hubo más casos de tos con el ramipril que con el aliskireno (14,2% frente a 4,4%). El acontecimiento adverso más frecuente con el aliskireno fue la diarrea (6,6%, frente a 5,0% con el ramipril).

En un estudio de doble enmascaramiento, aleatorizado y comparativo con tratamiento activo en el que se evaluó la eficacia en 1181 pacientes, la administración de aliskireno (300 mg) con amlodipino (10 mg) e hidroclorotiazida (25 mg) una vez al día produjo una reducción media estadísticamente significativa de la tensión arterial (sistólica/diastólica) en los pacientes con hipertensión entre moderada y grave, a saber, de 37,9/20,6 mmHg frente a 31,4/18,0 mmHg con aliskireno/amlodipino (300/10 mg), de 28,0/14,3 mmHg con aliskireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) y de 30,8/17 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg). En los pacientes con hipertensión grave ($TAS \geq 180$ mmHg), la reducción de la tensión arterial fue de 49,5/22,5 mmHg con la triple asociación de aliskireno, hidroclorotiazida y amlodipino, frente a 38,1/17,6 mmHg con aliskireno/amlodipino (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg con aliskireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 39,9/17,8 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg). La asociación de aliskireno/amlodipino/hidroclorotiazida fue por lo general bien tolerada y el acontecimiento adverso comunicado con mayor frecuencia fue el edema periférico.

La seguridad y tolerabilidad gastrointestinal a largo plazo del aliskireno se evaluaron en un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (ramipril), de 54 semanas de duración, que se realizó en pacientes de por lo menos 50 años de edad con hipertensión idiopática. La colonoscopia no evidenció diferencias estadísticamente significativas en el riesgo relativo del criterio de valoración compuesto ni en los componentes individuales de dicho criterio (pólipos hiperplásicos, pólipos inflamatorios, pólipos adenomatosos y carcinoma) al cabo de un año de tratamiento diario con aliskireno (300 mg), en comparación con el tratamiento diario con ramipril (10 mg), con un riesgo relativo general de 1,03. La duplicación del riesgo relativo del criterio de valoración compuesto (principal criterio de valoración del estudio) se excluyó con una $p < 0,0001$. Las

puntuaciones de hiperplasia de la mucosa, la puntuación de displasia y la gravedad de la inflamación eran bajas al inicio y no se observaron aumentos en ninguno de los dos grupos de tratamiento. No se detectaron efectos patológicos del aliskireno en la porción colorrectal.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No Procede

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2015.