

Amlodipino (DCI)/Valsartán (DCI)



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

NUEVA ASOCIACIÓN	
DENOMINACIÓN	
Amlodipino (DCI)/Valsartán (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
Exforge® (Novartis), Dafiro® (Esteve)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
C09DB01 - Antagonistas de la angiotensina II, solos, combinaciones con derivados de la dihidropiridina.	
COSTE TRATAMIENTO DÍA/COMPARATIVO	
-Principio Activo	Coste diario en euros
Amlodipino/Valsartán	1,52 €
Amlodipino	0,23 €
Valsartán	0,63 €
Lisinopril/Hidroclorotiazida	0,38 €

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

- La nueva asociación a dosis fijas amlodipino/valsartán (AM/VA) ha sido autorizada para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino (AM) o valsartán (VA) en monoterapia.
- Los estudios comparativos realizados frente a AM o VA han mostrado mayor eficacia de la asociación AM/VA para reducir la presión arterial que cada uno de sus componentes en monoterapia.
- Se dispone de un estudio comparativo frente a la asociación lisinopril/hidroclorotiazida (LI/HI), en el que se observa una eficacia antihipertensiva similar y con peor perfil de seguridad para AM/VA, dada la mayor incidencia de efectos adversos, como dolor de cabeza y edema periférico.
- No se dispone de información sobre la mejora del cumplimiento del tratamiento con esta asociación.
- A la vista de las evidencias disponibles, no parece que la asociación de AM/VA presente ventajas frente a otras asociaciones antihipertensivas consideradas de primera línea previamente disponibles.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
www.easp.es

**QUÉ ES**

La nueva asociación a dosis fijas amlodipino/valsartán (AM/VA) está indicada para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial (PA) no se controla adecuadamente tras recibir tratamiento con amlodipino (AM) o valsartán (VA) en monoterapia (1).

CÓMO ACTÚA

AM es un antagonista del calcio que ejerce una acción relajante directa sobre el músculo liso vascular, reduciendo la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Por su parte, VA es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II), que actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1 (1).

EFICACIA

Se dispone de 5 estudios principales en los que se ha evaluado la eficacia de AM/VA: dos de ellos a doble ciego, realizados en pacientes con hipertensión esencial leve-moderada, controlados frente a placebo; otros dos controlados frente a tratamiento activo; y el quinto realizado frente a la asociación lisinopril/hidroclorotiazida (LI/HI) en pacientes con hipertensión grave. No se dispone de ensayos comparando AM/VA frente a la administración conjunta de AM y VA por separado (2).

En dos estudios controlados frente a placebo, realizados en 1.911 y 1.250 pacientes respectivamente, la asociación AM/VA produjo reducciones significativamente superiores de la presión arterial diastólica PAD así como en la sistólica (PAS) con respecto a la monoterapia con VA o AM (3). Por otra parte, en un ensayo clínico en el que se comparó AM/VA frente a la monoterapia con AM o VA en 1.136 pacientes, la tasa de respondedores (% de pacientes con PAD <90 mm Hg o disminución de más de 10 mm Hg desde el inicio), fueron: 81% con AM/VA 10/160mg; 68% con AM/VA 5/160 mg; y, 57% con VA 160 mg. En un estudio realizado en 944 pacientes no controlados con monoterapia, AM/VA 10/160mg produjo una reducción significativa de PAD y PAS aumentando la tasa de respondedores y tasa de control (PAD <90 mm Hg). No obstante, el Comité Científico de la EMEA ha cuestionado el criterio utilizado para definir a los pacientes "no respondedores" (2).

Con relación a las comparaciones con AM/VA frente a otras asociaciones antihipertensivas,

se dispone de un estudio realizado en 130 pacientes con hipertensión arterial grave (PAD 110-120 mm Hg) que recibieron tratamiento con AM/VA o LI/HI durante 6 semanas. Ambos tratamientos mostraron resultados similares en cuanto a su eficacia para reducir la PAD y PAS, en la tasa de respondedores, y de pacientes controlados al final del estudio (4).

SEGURIDAD

Los efectos secundarios más frecuentemente descritos con AM/VA (1-10%) han sido: cefalea, nasofaringitis, gripe, edema, fatiga, rubor, astenia y sofocos (1). En el único estudio en que se incluyó como variable principal el perfil de seguridad de AM/VA frente a LI/HI, se observó una peor tolerabilidad en los tratados con AM/VA, siendo los principales efectos adversos dolor de cabeza (10,9% vs 3,0%) y edema periférico (7,8% vs 1,5%). Por el contrario, la incidencia de tos fue mayor en el grupo tratado con LI/HI que en el grupo AM/VA (3,0% vs 1,6%) (4).

La incidencia de edema periférico fue menor en los pacientes que recibieron AM/VA que en los tratados con AM y VA en monoterapia. No obstante, los resultados de los ensayos clínicos con AM/VA no apoyan la existencia de una relación directa entre la incidencia de edema y la dosis de AM, en monoterapia o en combinación (1). En cualquier caso, en el informe de evaluación de AM por la FDA, si aparece el edema periférico como un efecto dependiente de la dosis (5).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica de Exforge® (Novartis). Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exforge/H-716-PI-es.pdf>
- 2- Evaluación (EPAR). Amlodipino/Valsartán. EMEA H/C/716; (Rev. 5), 2008. Disponible en URL: [http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/3-PhilippTETAL.Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartán in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. Clin Ther 2007; 29\(4\): 563-80.](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/3-PhilippTETAL.Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartán in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. Clin Ther 2007; 29(4): 563-80.)
- 4- Poldermans D et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. Clin Ther 2007; 29(2): 279-89.
- 5- U.S. Food and Drug

OTRAS ALTERNATIVAS

Una parte de los pacientes con hipertensión requieren tratamiento combinado con más de un medicamento para alcanzar el control de la PA. Se recomienda utilizar la asociación de antihipertensivos como alternativa a la monoterapia en caso de ineficacia o intolerancia. Los diuréticos tiazídicos son uno de los tratamientos antihipertensivos considerados de primera elección; recomendándose su inclusión en las asociaciones antihipertensivas de forma prioritaria, salvo que exista contraindicación expresa para su uso (6-8). En España se encuentran disponibles varias asociaciones tanto de IECAs como de ARA-II, con hidroclorotiazida (9).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La utilización de una asociación antihipertensiva (un solo comprimido) podría mejorar el cumplimiento respecto a la administración de sus componentes por separado (4,8,10). No obstante, AM/VA no ha mostrado ventajas en eficacia ni seguridad frente a otras asociaciones consideradas de primera línea en el tratamiento de la hipertensión como IECA/diurético. El único estudio comparativo de AM/VA frente a LI/HI muestra una eficacia similar y una tolerabilidad inferior para AM/VA (4), que presentó una mayor incidencia de dolor de cabeza y edema periférico (2). Adicionalmente, el coste de AM/VA es muy superior al de LI/HI.

En vista de lo anterior, la introducción de la asociación AM/VA no parece aportar ventajas frente a las diversas asociaciones antihipertensivas disponibles anteriormente.

- Administration - Center for Drug Evaluation and Research. Greenstone® (amlodipine besilate). FDA Application number: NDA 19-787/S-042 Disponible en URL: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/019787s042lbl.pdf>
- 6- Tratamiento de la HTA: aspectos controvertidos. Bol Ter Andal Monogr 2006; (22).
 - 7- Frank J. Managing hypertension using combination therapy. Am Fam Physician 2008; 77(9): 1279-89.
 - 8- Chobanian AV et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289(19): 2560-72.
 - 9- BOT Plus - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2008 septiembre.
 - 10- Law MR et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003; 326(7404): 1427.