



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



Nueva asociación:

AMLODIPINO/VALSARTÁN

Nombre Comercial y presentación:

**EXFORGE® (Novartis Farmacéutica);
DAFIRO® (Esteve); IMPRIDA® (Lacer)**

5mg/160mg, 28 comprimidos recubiertos (41,52 €)

10mg/160mg, 28 comprimidos recubiertos (44,15 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica

Fecha de evaluación: Junio 2008

Fecha de comercialización: Abril 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 la asociación **AMLODIPINO/VALSARTÁN** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

Continuar utilizando otras asociaciones de fármacos antihipertensivos de primera línea actualmente disponibles cuando se precise la terapia combinada con dos fármacos en pacientes hipertensos en los que no se alcanzan las cifras objetivo con la monoterapia.

La asociación a dosis fijas de amlodipino/valsartán ha sido autorizada para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia.

Eficacia: la asociación amlodipino/valsartán produjo una reducción significativa de la presión arterial diastólica y sistólica respecto a placebo y a los componentes en monoterapia. En el único ensayo disponible comparativo frente a una asociación de fármacos antihipertensivos, lisinopril/hidroclorotiazida, no se observaron diferencias significativas ni en estas variables, ni en el número de respondedores ni en el número de pacientes con presión arterial controlada al final del estudio. No obstante, el objetivo principal de dicho estudio fue de seguridad y no de eficacia. Por el momento, la asociación amlodipino/valsartán no ha demostrado ser equivalente en términos de morbimortalidad a otras asociaciones de antihipertensivos.

Seguridad: se evaluó, como variable principal, el perfil de seguridad de amlodipino/valsartán frente a lisinopril/hidroclorotiazida. La tolerabilidad de amlodipino/valsartán fue peor, siendo los principales efectos adversos dolor de cabeza y edema periférico, mientras que la tos fue el efecto adverso más frecuente con lisinopril/hidroclorotiazida. Sin embargo, no se realizó un análisis estadístico para valorar las diferencias.

Pauta: la administración de amlodipino/valsartán en un comprimido a dosis fijas facilita la toma frente a la administración de cada principio activo por separado.

La asociación a dosis fijas de amlodipino/valsartán no supone un avance terapéutico frente a otras asociaciones de fármacos antihipertensivos ya disponibles, ya que, por un lado, valsartán no es un antihipertensivo de primera línea y, por otro, la única comparación disponible con otra asociación de antihipertensivos muestra peor tolerabilidad que la asociación lisinopril/hidroclorotiazida, con una eficacia antihipertensiva similar.

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 Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, 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 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 esencial en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia.

Está **contraindicado** en: insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis; insuficiencia renal grave y pacientes en diálisis; segundo y tercer trimestres del embarazo.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es un comprimido al día. Puede administrarse con o sin alimentos. Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, considerar el cambio directo a la combinación a dosis fija.

EFICACIA CLÍNICA

La documentación de la eficacia de la asociación amlodipino/valsartán (A/V) se basa en 5 estudios principales: dos controlados frente a placebo y dos controlados frente a tratamiento activo. El quinto ensayo es frente a la asociación lisinopril/hidroclorotiazida (L/H) en pacientes con hipertensión grave. No existen ensayos comparando A/V frente a la administración concomitante y por separado de amlodipino y valsartán².

Estudios controlados con placebo³

En los dos estudios frente a placebo (1.911 y 1.250 pacientes), si la presión arterial diastólica (PAD) se encontraba entre 90 y 110 mmHg, los pacientes eran aleatorizados durante 8 semanas a recibir valsartán (40, 80, 160 ó 320 mg), amlodipino (2,5, 5 ó 10 mg), las combinaciones de éstos o placebo. La variable principal fue el cambio en la media de la PAD desde el nivel basal. Se observaron diferencias significativas con las combinaciones A/V 5/80, 5/160 y 10/160 frente a la monoterapia con valsartán y con amlodipino. También se observaron cambios significativos en la presión arterial sistólica (PAS) para todas las presentaciones frente a placebo.

Estudios frente a uno de los componentes por separado²

Se trata de estudios multicéntricos, controlados frente a tratamiento activo, aleatorizados y doble ciego en los que participaron pacientes no respondedores con monoterapia.

En el primero (947 pacientes), se compararon las combinaciones A/V (10/160) y A/V (5/160) frente a valsartán 160 mg. La variable principal fue la reducción de la PAD. Hubo diferencias significativas entre A/V (10/160) y valsartán 160 mg y entre A/V (10/160) y A/V (5/160). La tasa de respondedores, medida como porcentaje de pacientes con PAD < 90 mmHg o disminución de más de 10 mmHg desde el inicio, fue significativa en el grupo A/V (10/160) (81%) y A/V (5/160) (68%) respecto a valsartán 160 mg (57%).

En el segundo (944 pacientes), se comparó la combinación A/V (10/160) frente a amlodipino 10 mg. La reducción de la PAD y la PAS fue superior y estadísticamente significativa con la combinación A/V (10/160). Además, con A/V se obtuvo una mayor tasa de respondedores y una mayor tasa de control (PAD < 90 mmHg) que también fue estadísticamente significativa.

Estudios frente a otras combinaciones antihipertensivas

En un estudio⁴ se incluyeron 130 pacientes con hipertensión arterial grave (PAD entre 110 y 120 mmHg) aleatorizados a recibir A/V (5-10/160) o L/H (10-20/12,5) durante 6 semanas. El objetivo principal del estudio fue evaluar el perfil de seguridad de A/V frente a L/H y, el secundario, comparar la eficacia antihipertensiva. Se observaron reducciones similares de PAD y PAS en el conjunto de la población. No hubo diferencias significativas ni en PAS o PAD, ni en el número de respondedores o en el número de pacientes con presión arterial controlada al final del estudio.

La asociación A/V no se ha comparado frente a la asociación de IECA/antagonista del calcio, que en un ensayo recientemente publicado, ha mostrado buenos resultados de morbimortalidad en prevención secundaria en hipertensos de alto riesgo⁵.

Por el momento, la asociación A/V no ha demostrado ser equivalente en términos de morbimortalidad a otras asociaciones de antihipertensivos.

SEGURIDAD

En un estudio⁴ se evaluó como variable principal el perfil de seguridad de A/V, comparándola frente a L/H. La tolerabilidad de A/V fue peor que la de L/H (40,6% vs 31,8%), siendo los principales efectos adversos en el grupo A/V: dolor de cabeza (10,9% vs 3,0%) y edema periférico (7,8% vs 1,5%). La tos fue más frecuente en el grupo L/H que en el grupo A/V (3,0% vs 1,6%). Sin embargo, no se realizó un análisis estadístico para valorar estas diferencias.

Reacciones adversas¹

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10%) con A/V son: cefalea, nasofaringitis, gripe, distintos tipos de edema, fatiga, rubor, astenia y sofocos.

La incidencia de edema periférico fue menor con A/V que con amlodipino pero mayor que con valsartán. No obstante, en los ensayos clínicos con A/V no existe una relación directa entre la incidencia de edema periférico y la dosis de amlodipino, ya sea en monoterapia o en combinación; sin embargo, en el informe de amlodipino de la FDA, el edema periférico es un efecto dependiente de la dosis⁶. Esta falta de correlación entre la incidencia de edema periférico y la dosis en los datos de los estudios sugiere cautela a la hora de extraer conclusiones.

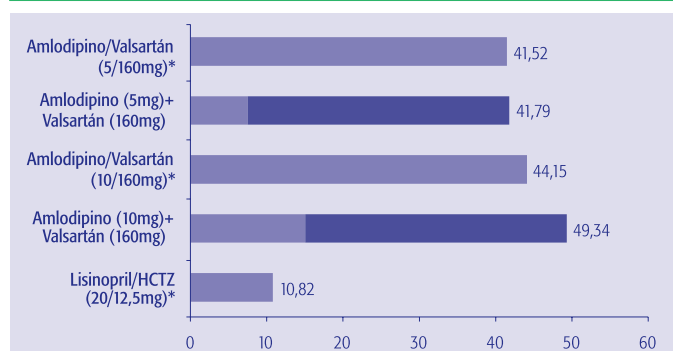
Situaciones especiales

- Tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es de 80 mg.
- Embarazo: como precaución, no utilizar durante el primer trimestre del embarazo (ver contraindicaciones).
- Lactancia: se desconoce si valsartán y/o amlodipino se excretan en la leche materna.

PAUTA

La administración de A/V en un comprimido a dosis fijas facilita la toma frente a la administración de cada principio activo por separado⁷.

COSTE TRATAMIENTO (€)/28 DÍAS



* Las asociaciones a dosis fijas de fármacos antihipertensivos no son de aportación reducida, lo que influye en el coste del tratamiento del paciente no pensionista.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los ensayos clínicos que evalúan morbimortalidad muestran que para alcanzar reducciones de PA por debajo de 140/90 mmHg se precisa, en muchas ocasiones, la asociación de dos o más fármacos. La elección de la combinación de fármacos antihipertensivos, entre las asociaciones que tienen estudios, será a criterio médico, teniendo en cuenta las características farmacológicas de los fármacos, su perfil de efectos adversos así como la comorbilidad del paciente⁸. Distintas guías de práctica clínica recomiendan, para la mayor parte de pacientes que requieren una asociación, las que incluyen antihipertensivos de primera línea como un diurético y un IECA^{8,9}, asociación que cuenta con estudios de morbimortalidad en distintas poblaciones y comorbilidad. Asimismo, el lugar en terapéutica de los ARA II queda definido recomendando su uso sólo en caso de intolerancia a los IECA, no siendo fármacos de primera línea⁸.

Sólo en un ensayo⁴ se compara la asociación a dosis fijas de A/V con otra asociación de antihipertensivos, la asociación L/H. No obstante, el objetivo principal de dicho ensayo fue comparar la seguridad entre ambas asociaciones y no la eficacia, la población a estudio fue pequeña (n=130) y la duración corta (6 semanas). A pesar de esta corta duración, se observó una incidencia mayor de determinados efectos adversos con la asociación A/V, como el dolor de cabeza y el edema periférico, típicos del amlodipino. La EMEA afirma que la tolerabilidad fue desfavorable para la asociación A/V respecto a L/H (teniendo en cuenta las reservas anteriormente comentadas). En cuanto a la eficacia antihipertensiva, no hubo diferencias entre las dos asociaciones². Por el momento, la asociación amlodipino/valsartán no ha mostrado ser equivalente en términos de morbimortalidad a otras asociaciones de antihipertensivos.

La asociación a dosis fija amlodipino/valsartán no supone un avance terapéutico frente a otras asociaciones de fármacos antihipertensivos ya disponibles, ya que, por un lado, el valsartán no es un antihipertensivo de primera línea y, por otro, la única comparación disponible con otra asociación de antihipertensivos muestra peor tolerabilidad que la asociación L/H, con una eficacia antihipertensiva similar.

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