



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN NUEVA ASOCIACIÓN

**▲ AMLODIPINO/VALSARTÁN**

**NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.**

Nombre Comercial y presentaciones:	EXFORGE® (Novartis Farmacéutica); DAFIRO® (Esteve); IMPRIDA® (Lacer) 5 mg/160 mg, 28 comprimidos recubiertos (41,52 €) 10 mg/160 mg, 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

**INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>**

Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia.

**Contraindicaciones<sup>1</sup>**

- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y pacientes sometidos a diálisis.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

Tras la administración oral de la combinación de amlodipino y valsartán (A/V), se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán y amlodipino en 3 y 6-8 h, respectivamente. La tasa y extensión de la absorción de A/V son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

La dosis recomendada de la combinación A/V es de un comprimido al día.

Puede administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar A/V con un poco de agua. Se recomienda también la titulación de la dosis individual con los componentes antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente adecuado, se puede considerar el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija.

**EFICACIA CLÍNICA**

La documentación de la eficacia de A/V se basa en 5 estudios principales. En pacientes con hipertensión esencial leve-moderada se realizaron dos estudios doble ciego, controlados frente a placebo y 2 doble ciego, 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 por separado de amlodipino+valsartán<sup>2</sup>.

**Estudios controlados con placebo<sup>3</sup>**

Hay dos estudios aleatorizados, doble ciego, multifactoriales y multicéntricos, frente a placebo, publicados en un mismo artículo, de 1.911 pacientes y 1.250 pacientes respectivamente. Tras una fase de lavado de dos semanas, los pacientes siguieron un periodo de 2-4 semanas con placebo. Si la media de 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 en los dos estudios fue el cambio en la media de la PAD desde el nivel basal. Se observaron diferencias significativas en la variación de la media

de la PAD con las combinaciones A/V 5/80, 5/160 y 10/160 frente a la monoterapia con valsartán y con amlodipino. Además, los cambios medios en la presión arterial sistólica (PAS) fueron significativos en todas las presentaciones frente a placebo.

### **Estudios frente a uno de los componentes por separado<sup>2</sup>**

Se trata de dos estudios de diseño multicéntrico, controlados frente a tratamiento activo, aleatorizados y doble ciego en los que participaron **pacientes no respondedores con monoterapia**. Al inicio del estudio todos los pacientes debían presentar una PAD  $\geq 90$  mmHg y  $< 110$  mmHg. La hipótesis de estudio fue que A/V (10/160 ó 5/160) produce una reducción superior en la PAD en comparación con la monoterapia con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg.

#### **Estudio A2305**

Se incluyeron 1.136 pacientes de los que 947 fueron aleatorizados. Se comparó la combinación A/V (10/160) y A/V (5/160) frente a la monoterapia con 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) en los cambios observados en cada rama de tratamiento. Se observaron diferencias significativas en la tasa de respondedores, medida como porcentaje de pacientes con PAD  $< 90$  mmHg o disminución de más de 10 mmHg desde el inicio, en las ramas A/V (10/160) (81%) y A/V (5/160) (68%) respecto a la rama de valsartán 160 mg (57%).

#### **Estudio A2306**

Se incluyeron 1.283 pacientes, de los que 944 se distribuyeron aleatoriamente en los dos grupos de tratamiento: A/V (10/160) y amlodipino 10 mg. La reducción de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, 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.

El comité científico de la EMEA cuestiona si los pacientes definidos como “no respondedores” eran realmente tales puesto que con valsartán en monoterapia la disminución en la presión arterial fue de -6,6 mmHg y de -10 mmHg con amlodipino.

### **Estudios frente a otras combinaciones antihipertensivas<sup>4</sup> (asociación lisinopril/hidroclorotiazida)**

#### **Estudio A2308**

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. El objetivo secundario fue comparar la eficacia antihipertensiva de A/V frente a L/H. En las dos ramas de tratamiento se observaron reducciones similares de la 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. Asimismo, la duración del estudio no permite extraer más conclusiones.

La asociación A/V no se ha comparado con la asociación de IECA/antagonista del calcio, que en un ensayo recientemente publicado<sup>5</sup>, ha mostrado buenos resultados de morbimortalidad en prevención secundaria.

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

## **SEGURIDAD<sup>1</sup>**

La seguridad de A/V ha sido evaluada en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, 2.613 de los cuales recibieron A/V. Sólo en uno de estos estudios<sup>4</sup>, se evaluó como variable principal el perfil de seguridad de A/V frente a L/H. En este estudio, la tolerabilidad fue peor en el grupo A/V que en el grupo L/H (40,6% vs 31,8%), siendo los principales efectos adversos 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 las diferencias de los efectos adversos.

### **Reacciones adversas<sup>1</sup>**

Los efectos secundarios más frecuentes con A/V (1-10%) fueron: cefalea, nasofaringitis, gripe, distintos tipos de edema, fatiga, rubor, astenia y sofocos. Otras reacciones poco frecuentes (0,1-1%) fueron taquicardia, palpitaciones, mareo, somnolencia, mareo postural, hipotensión ortostática, parestesia, vértigo, tos, dolor faríngeo, diarrea, náuseas, erupción y eritema.

La incidencia de edema periférico fue menor en los pacientes que recibieron A/V que en aquellos que recibieron amlodipino en monoterapia pero fue mayor que los que recibieron valsartán en monoterapia. No obstante, en los datos

aportados en los ensayos clínicos con A/V, no se observa 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 dosis<sup>6</sup>. 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.

### Interacciones<sup>1</sup>

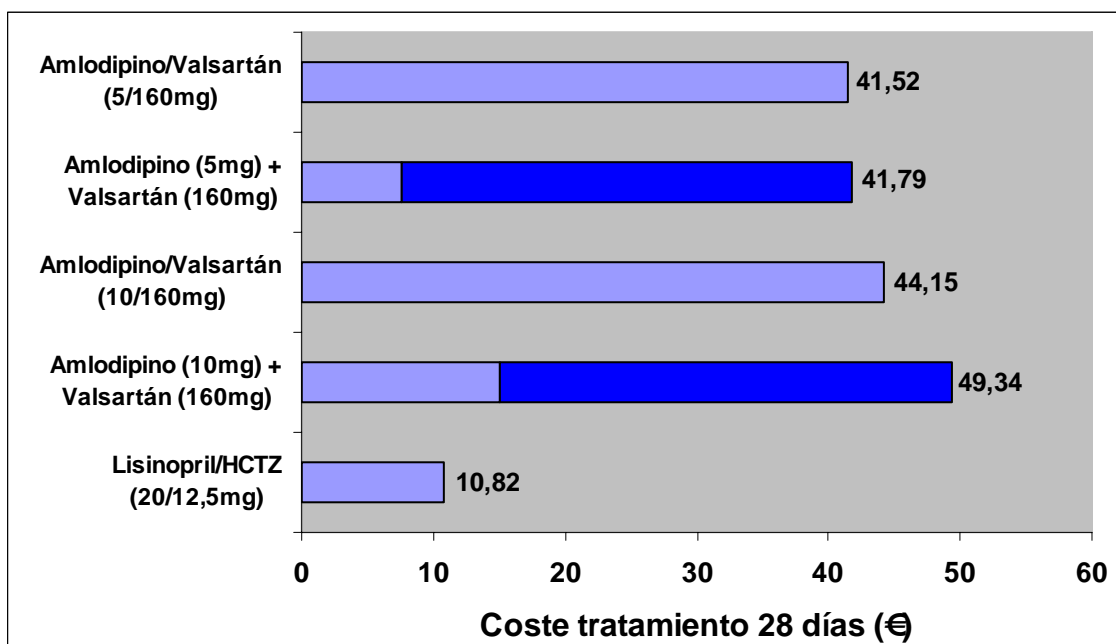
- **Interacciones ligadas a valsartán:** litio, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, AINE (incluyendo selectivos de la COX y no selectivos y ácido acetilsalicílico (>3 g/día)).
- **Interacciones ligadas a amlodipino:** inhibidores CYP3A4 que aumentan la concentración de amlodipino: diltiazem, ketoconazol, itraconazol y ritonavir. Inductores CYP3A4 que pueden disminuir la concentración de amlodipino: carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina e *Hypericum perforatum*.

### Precauciones de empleo/situaciones especiales<sup>1</sup>

- Debe tenerse especial precaución cuando se administre A/V a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o con trastornos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de valsartán es de 80 mg.
- El uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio, debe llevarse a cabo con precaución y con controles frecuentes de los niveles de potasio.
- Como precaución, no debe utilizarse A/V durante el primer trimestre de embarazo. Si se confirma el embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con A/V lo antes posible.
- Se desconoce si valsartán y/o amlodipino se excretan en la leche materna. Debido a las reacciones adversas potenciales en lactantes, debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

### COSTE

No hay diferencias económicas entre prescribir por separado el amlodipino y el valsartán o prescribir la asociación A/V. No obstante, hay una cuestión que puede ser importante para el paciente a la hora de elegir un tratamiento u otro: la presentación de la asociación A/V a dosis fijas no es de aportación reducida por lo que un paciente no pensionista pagará 16,61 € ó 17,67 €, en función de la presentación que tome. Si el médico le prescribe amlodipino y valsartán por separado, sólo pagará 3,45 € (5 mg y 160 mg) o 4,26 € (10 mg y 160 mg).



### PAUTA

La administración de A/V en un comprimido a dosis fijas facilita la toma frente a la administración de cada principio activo por separado<sup>7</sup>.

## 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 paciente<sup>8</sup>. 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<sup>8,9</sup>, 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 y no considerándolos fármacos de primera línea<sup>8</sup>.

Sólo en uno de los ensayos clínicos<sup>4</sup> considerados para elaborar el informe científico de la EMEA se compara la asociación a dosis fijas de amlodipino/valsartán con otra asociación de antihipertensivos, concretamente, la asociación lisinopril/hidroclorotiazida. 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 amlodipino/valsartán, como el dolor de cabeza y el edema periférico, típicos del amlodipino. Aunque en el ensayo no se aporta un análisis estadístico que permita evaluar las diferencias en los efectos adversos entre ambas ramas, la propia EMEA afirma que la tolerabilidad fue desfavorable para la asociación amlodipino/valsartán, respecto a lisinopril/hidroclorotiazida (teniendo en cuenta las reservas anteriormente comentadas). En cuanto a la eficacia antihipertensiva, no hubo diferencias entre las dos asociaciones<sup>2</sup>.

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

La asociación a dosis fija de 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 lisinopril/hidroclorotiazida, con una eficacia antihipertensiva similar.

## CONCLUSIONES

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

**FRASE RESUMEN.** 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.

**CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.****Posibilidades de calificación:**

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

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.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha Técnica de Exforge® (Novartis). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exforge/H-716-Pl-es.pdf>. Consultado: 7 de octubre de 2008.
2. European Public Assessment Report: Scientific discusión for Exforge®. EMEA <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exforge/H-716-en6.pdf>. Consultado: 7 de octubre de 2008.
3. Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, et al. 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, Glazes R, Kargiannis S, Wernsing M, Kaczor J, Chiang YT 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. Kenneth Jamerson, M.D., Michael A. Weber, M.D., George L. Bakris, M.D., Björn Dahlöf, M.D., Bertram Pitt, M.D., Victor Shi, M.D., Allen Hester, Ph.D., Jitendra Gupte, M.S., Marjorie Gatlin, M.D., and Eric J. Velazquez, M.D., for the ACCoMPLiSH trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. N Engl J Med. 2008;359:2417-28.
6. US FDA. Center for Drug Evaluation and Research <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/019787s042lbl.pdf>. Consultado: 7 de octubre de 2008.
7. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ. 2003; 326:1427.
8. Rotaeche R, Aguirrezabala J, Balagué L, Gorroñoigoitia A, Idarreta I, Mariñelarena E, et al. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7. JAMA. 2003; 289: 2560-72. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>. Consultado: 7 de octubre de 2008.

## Anexo. Tabla de Síntesis de la evidencia

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados	Calidad del estudio*
Referencia 4  Poldermans D et al. Clinical Therap. 2007, 29(2):279-89.	ECA doble ciego, multicéntrico.  <b>Objetivo:</b> seguridad/eficacia a corto plazo de A/V frente a L/H en hipertensos graves (media PAD $\geq$ 110 mmHg y <120 mmHg).	N= 130 pacientes. Edad media: 57 años. 56% mujeres  <b>Duración:</b> 6 semanas. Duración escasa para ser un ensayo de seguridad.  <b>Criterios de inclusión:</b> pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con media de PAD $\geq$ 110 y <120 mmHg.  <b>Criterios de exclusión:</b> hipertensión secundaria, episodios cardiovasculares previos, insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco de 2º o 3º grado, angina de pecho, arritmia, enfermedad valvular cardíaca, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad pancreática, diabetes mellitus insulino dependiente, o diabetes tipo 2 con mal control glucémico, cualquier medicación concomitante que afecte a la presión arterial.	<b>A/V</b> 5-10/160/24 h A/V 5/160 mg (10/160 mg si no se alcanzan objetivos de presión)  <b>L/H</b> 10-20/12,5 mg /24 h L/H 10/12,5 mg (20/12,5 mg si no se alcanzan objetivos de presión)	<b>Variable principal:</b> seguridad comparada entre A/V y L/H.  <b>Variable secundaria:</b> eficacia de los tratamientos en alcanzar valores de tensión arterial determinados.	<b>Seguridad:</b> Análisis ITT · Incidencia de EA: - A/V: 40,6% - L/H: 31,8%. · Edema: - A/V: 7,8% - L/H: 1,5%. · Dolor de cabeza: - A/V: 10,9% - L/H: 3,0%.  No hay comparación estadística que compare los resultados de seguridad  <b>Eficacia:</b> · Grado de respuesta (proporción de pacientes con PAD <90 mmHg o reducción de más de 10 mmHg del valor inicial) - A/V: 100% - L/H: 95,5%. · Proporción de pacientes con TAD <90 mmHg al final del estudio - A/V: 79,7% - L/H: 77,3%. · Media de reducción en PAD: - A/V: 28,6 mmHg (7,7) - L/H: 27,6 mmHg (8,6). · Media de reducción en PAS - A/V: 35,8 mmHg (11,8) - L/H: 31,8 mmHg (14,7).	5

**ABREVIATURAS**

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

A/V: Amlodipino + valsartán

EA: efectos adversos

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ITT: análisis por intención de tratar

L/H: lisinipril + hidroclorotiazida

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica.