



## **AMLODIPINO (DCI) /VALSARTÁN (DCI)**

**Calificación(\*): NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO**

**Fecha de evaluación:** octubre, 2008

**Nueva asociación**

**Marcas registradas (Laboratorios):** Exforge® (Novartis)  
Dafiro® (Esteve)

**Presentaciones:** amlodipino 5 mg/valsartán 80 mg  
amlodipino 5mg/valsartán 160 mg  
amlodipino 10mg/valsartán 160 mg

**Fecha autorización (procedimiento):** Enero 2007 (centralizado)

**Fecha comercialización:** Abril 2008

**Condiciones de dispensación:** Con receta médica

**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 en la reducción de 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 peor perfil de seguridad para AM/VA, al registrarse una mayor incidencia de efectos adversos, como dolor de cabeza y edema periférico.

-No se dispone de información de la adherencia 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.

**Indicaciones:** 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).

**Posología/Administración:** La dosis recomendada es un comprimido al día; y puede administrarse con alimentos. Se recomienda establecer la dosis individual utilizando los componentes por separado antes de iniciar el tratamiento con la combinación a dosis fija. No obstante, bajo criterio clínico adecuado, puede considerarse el cambio directo desde la monoterapia a la combinación a dosis fija (1).

**Farmacocinética:** Después de la administración oral de la combinación AM/VA, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de VA y AM en 3 y 6-8 h, respectivamente. La tasa y extensión de la absorción de AM/VA son equivalentes a la biodisponibilidad de VA y AM cuando se administran en comprimidos individuales (1).

**Alternativas terapéuticas:** Una buena parte de pacientes hipertensos requieren tratamiento con una asociación de antihipertensivos para conseguir los objetivos de PA. En general, se recomienda utilizar estas asociaciones como alternativa a la monoterapia, en caso de ineficacia o intolerancia de ésta (2-4).

Los diuréticos tiazídicos constituyen 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 (2-4).

En España se encontraban disponibles con anterioridad varias asociaciones tanto de agentes antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA-II), como de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), junto a hidroclorotiazida (HI) (5).

**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 existen ensayos comparando AM/VA frente a la administración conjunta de AM y VA por separado (6).

- Estudios controlados con placebo:

Los dos estudios frente a placebo publicados en un mismo artículo, incluyeron 1.911 pacientes y 1.250 pacientes respectivamente. Son estudios doble ciego, aleatorizados, multifactoriales y multicéntricos. Después de la fase de lavado de dos semanas, los pacientes fueron aleatorizados durante 8 semanas para recibir VA (40, 80, 160 ó 320 mg), AM (2,5, 5 ó 10 mg), la combinación de éstos, o placebo. La variable principal fue el cambio en la media de la presión arterial diastólica (PAD) observándose diferencias significativas en la modificación de la media de la PAD con las combinaciones AM/VA 5/80, 5/160 y 10/160, frente a la monoterapia con VA y con AM. Los cambios medios en la presión arterial sistólica (PAS) fueron significativos con todas las dosificaciones (7).

- Estudios frente a uno de los componentes en monoterapia:

Estudios de diseño multicéntrico, controlados frente a tratamiento activo, aleatorizados y doble ciego, en los que participaron pacientes no respondedores. Al inicio del estudio todos los pacientes debían presentar una PAD  $\geq 90$  mmHg y  $< 110$  mmHg. La hipótesis de estudio fue que AM/VA (10/160 ó 5/160) produce una reducción superior en la PAD en comparación con la monoterapia con AM 10 mg o VA 160 mg (6).

Estudio A2305: Se reclutaron 1.136 pacientes de los que 947 fueron aleatorizados. Se compararon las combinaciones AM/VA (10/160) y (5/160) frente a la monoterapia con VA 160 mg. La variable principal fue la reducción de la PAD. Hubo diferencias significativas, con respecto al inicio, en los tres grupos de tratamiento. 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 AM/VA (10/160) (81%) y AM/VA (5/160) (68%), mientras que con VA 160 mg fue del 57% (6).

Estudio A2306: Se incluyeron 1.283 pacientes, de los que 944 (los que no respondían en monoterapia) se distribuyeron aleatoriamente en los dos grupos de tratamiento: AM 10 mg y AM/VA (10/160). El tratamiento con la combinación AM/VA (10/160) produjo una reducción estadísticamente significativa en cuanto a la reducción de la PA, tanto sistólica como diastólica, observándose también diferencias significativas en cuanto a la tasa de respondedores y a tasa de control (PAD  $< 90$  mmHg) (6).

El Comité Científico de la EMEA se ha cuestionado si los pacientes definidos como “no respondedores” lo eran realmente, puesto que con VA en monoterapia la disminución en la PAD fue -6,6 mmHg y, para AM -10 mmHg (6).

- Estudios frente a otras combinaciones antihipertensivas:

Se dispone de un único estudio aleatorizado en el que 130 pacientes con hipertensión arterial grave (PAD entre 110 y 120 mmHg) recibieron tratamiento con AM/VA (5-10/160) o LI/HI (10-20/12,5) durante 6 semanas. El objetivo principal del estudio era evaluar el perfil de seguridad de AM/VA frente a LI/HI, siendo el objetivo secundario comparar la eficacia antihipertensiva. Con ambos tratamientos se observaron similares reducciones de la PAD y PAS sin diferencias significativas, al igual que no las hubo en el número de respondedores, ni de pacientes controlados al finalizar el estudio. No se realizó un análisis estadístico para valorar las diferencias de los efectos adversos. (8).

**Seguridad:** Su seguridad ha sido evaluada en cinco ensayos clínicos controlados con 5.175 pacientes, 2.613 de los cuales recibieron AM/VA (A). Sólo en uno de estos estudios figuraba como variable principal el perfil de seguridad de AM/VA frente a LI/HI, observándose peor tolerabilidad en el grupo AM/VA (40,6% de los 26 pacientes vs 31,8%), 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%) (8).

Los efectos secundarios más frecuentes con AM/VA (1-10%), han sido: 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 (1).

La incidencia de edema periférico fue menor en los pacientes que recibieron AM/VA que aquellos que recibieron AM solo, y mayor que en los tratados con VA solo. No obstante, los resultados de los ensayos clínicos con AM/VA, no apoyan la existencia de una relación directa entre la incidencia de edema periférico y la dosis de AM, ya sea en monoterapia o en combinación (1). En cualquier caso, en el informe de evaluación de AM por la FDA, aparece el edema periférico como un efecto dependiente de la dosis (9).

**Precauciones:** Debe tenerse especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada o procesos biliares obstructivos. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada de VA es de 80 mg (1). 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 (1).

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos o a alguno de sus excipientes. 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 (1).

**Uso en situaciones especiales:** No debe utilizarse AM/VA durante el primer trimestre de embarazo, si se confirma, debe interrumpirse el tratamiento. Está contraindicada su utilización en el segundo y tercer trimestre del embarazo (1). Se desconoce si VA o AM se excretan en la leche materna (1).

**Interacciones:** Ligadas a VA: litio, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, AINE, incluyendo selectivos de la COX, no selectivos, y aspirina (>3 g/día) (1).

Ligadas AM: inhibidores CYP3A4, especialmente diltiazem, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, que provocan un aumento en su concentración plasmática. Inductores CYP3A4 como carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, e *Hypericum perforatum*, que pueden disminuir la concentración de AM (1).

**Análisis comparativo:** La evaluación de asociaciones de medicamentos considerados como de primera línea, debería basarse exclusivamente en el tema de comodidad posológica y coste. La cuestión es si VA puede considerarse un medicamento de primera línea. Existe un metanálisis reciente en que los ARA-II demuestran ser equivalentes a los IECA en eficacia y en tolerabilidad excepto en el apartado de tos (10), siendo varios los autores que consideran que los IECA no han sido superados por los ARA-II (11). En esta revisión es importante analizar si esta asociación concreta de AM/VA es superior en eficacia a otras asociaciones de antihipertensivos de primera línea ya existentes en nuestro país, especialmente aquellas que contienen un diurético.

Comparadores: AM en monoterapia, VA en monoterapia, la asociación a dosis fijas LI/HI.

Eficacia: SUPERIOR a la de cada uno de sus componentes en monoterapia.  
COMPARABLE a la de la asociación a dosis fijas LI/HI.

Seguridad: No resulta concluyente la información obtenida en los ensayos realizados frente a cada componente en monoterapia. INFERIOR tolerabilidad que la asociación LI/HI.

Pauta: SUPERIOR. La administración de AM/VA a dosis fijas puede mejorar el cumplimiento frente a la administración de cada principio activo por separado.

Coste: COMPARABLE al coste de del tratamiento con AM + VA por separado, si bien éstos son de aportación reducida, a diferencia de la asociación a dosis fijas AM/VA.  
SUPERIOR al coste de la asociación LI/HI.

**Lugar en terapéutica:** El cumplimiento podría mejorar con la administración de la asociación en un solo comprimido con respecto a la administración de los dos principios activos por separado (4,8,12). Por tanto AM/VA podría suponer ventajas posológicas frente a la administración de sus componentes por separado.

AM/VA no ha mostrado ventajas en cuanto a eficacia antihipertensiva, ni en su perfil de seguridad frente a otras asociaciones consideradas de primera línea como IECA/diurético. El único estudio comparativo frente a otra asociación antihipertensiva vs LI/HI, ha mostrado una eficacia similar, y peor tolerabilidad con AM/VA (8), observándose diferencias en la incidencia de algunos efectos adversos como dolor de cabeza y edema periférico (6).

El coste de AM/VA es muy superior a la asociación LI/HI, frente a la que no ha mostrado ventajas. Por tanto la nueva asociación no parece aportar nada frente a la terapia antihipertensiva disponible actualmente.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

- 1.- Ficha técnica de Exforge® (Novartis). Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exforge/H-716-PI-es.pdf> [Consultado 7-10-2008]
- 2.- Tratamiento de la HTA: aspectos controvertidos. Bol Ter Andal Monogr 2006; (22).
- 3.- Frank J. Managing hypertension using combination therapy. Am Fam Physician 2008; 77(9): 1279-89.
- 4.- 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
- 5.- BOT Plus - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2008 septiembre.
- 6.- Evaluación (EPAR). Amlodipino/Valsartán. EMEA H/C/716; (Rev. 5), 2008. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR> [Consultado 7-10-2008]
- 7.- Philipp T 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.
- 8.- 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.
- 9.- U.S. Food and Drug 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> [Consultado 7-10-2008.
- 10.- Matchar DB et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Ann Intern Med 2008; 148(1): 16-29.
- 11.- Mc Murray JJV. ACE inhibitors in cardiovascular disease – unbeatable? N Engl J Med 2008; 358(15): 1615-6.
- 12.- 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.

<b>(*)CALIFICACIÓN</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
<b>No valorable: información insuficiente</b>	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
<b>No supone un avance terapéutico</b>	La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado
<b>Aporta en situaciones concretas</b>	La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes
<b>Modesta mejora terapéutica</b>	La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento
<b>Importante mejora terapéutica</b>	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

---

. Este informe ha sido realizado de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco; y revisado por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del Servicio Andaluz de Salud.

. 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.



**INFORME DE AMLODIPINO/VALSARTAN: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)**

<b>Referencia</b> (Autor, publicación)	<b>Tipo de estudio</b> y objetivo	<b>Población</b> estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	<b>Pauta de</b> tratamiento	<b>Variables de</b> medida (endpoint)	<b>Resultados</b> (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	<b>Comentarios</b>	<b>Calidad del</b> estudio (escala Jadad) (*)
Poldermans D et al. Clin Ther 2007; 29(2): 279-89.	ECA doble ciego, multicéntrico  <b>Objetivo:</b> seguridad/eficacia a corto plazo de AM/VA frente a LI/HI en hipertensos graves (media PAD $\geq$ 110 mmHg y <120 mmHg)	N= 130 pacientes. Edad media: 57 años. 56% mujeres  <b>Criterios de inclusión:</b> mayores de 18 años con media de PAD $\geq$ 110 y <120 mmHg.  <b>Criterios de exclusión:</b> Hipertensión secundaria, episodios cardiovasculares	AM/VA: 5-10/160mg/24 h  AM/VA: 5/160mg (10/160mg si no se alcanzan objetivos de PA)  LI/HI: 10-20/12,5 mg/24 h  LI/HI 10/12,5 mg (20/12,5 mg si no se alcanzan objetivos de PA)	<b>Variable principal:</b> seguridad comparada entre AM/VA y LI/HI  <b>Variable secundaria:</b> eficacia de los tratamientos en	Seguridad: · Incidencia de EA: - AM/VA: 40,6% - LI/HI: 31,8%. · Edema: - AM/VA: 7,8% - LI/HI: 1,5%. · Dolor de cabeza: - AM/VA: 10,9% - LI/HI: 3,0%.  Eficacia: · Grado de respuesta (proporción de pacientes con PAD	Análisis ITT  Duración escasa para ser un ensayo de seguridad.  No hay comparación estadística de los resultados de seguridad	<b>Total: 5 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1



		<p>previos, insuficiencia cardiaca, bloqueo cardiaco de 2° o 3° grado, angina de pecho, arritmia, enfermedad valvular cardiaca, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad pancreática, diabetes mellitas insulino dependiente, o diabetes tipo 2 con mal control glucémico, cualquier medicación concomitante que afecte a la PA.</p>	<p>Duración: 6 semanas.</p>	<p>alcanzar valores de PA determinados</p>	<p>&lt;90 mmHg o reducción de más de 10 mmHg del valor inicial)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AM/VA: 100%</li> <li>- LI/HI: 95,5%.</li> <li>· Proporción de pacientes con TAD &lt;90 mmHg al final del estudio</li> <li>- AM/VA: 79,7%</li> <li>- LI/HI: 77,3%.</li> <li>· Media de reducción en :</li> <li>- PAD:</li> <li>- AM/VA: 28,6 mmHg (7,7)</li> <li>- LI/HI: 27,6 mmHg (8,6).</li> <li>- <b>PAS:</b></li> <li>- AM/VA: 35,8 mmHg (11,8)</li> <li>- LI/HI: 31,8 mmHg (14,7)</li> </ul>		
--	--	---	-----------------------------	--	--	--	--

PA: presión arterial, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, EA: efectos adversos; AM/VA: amlodipino / valsartán; LI/HI: lisinopril / hidroclorotiazida.

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