



MEDICAMENTO (DCI): ENALAPRIL (DCI) / LERCANIDIPINO (DCI)

Calificación (*): NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Fecha de evaluación: Julio 2010

Nueva asociación

Marca/s registrada/s (Laboratorio/s): Zanipress® (Recordati España); Coripren® (Meda Pharma); Lercapress® (Rottapharm)

Fecha autorización (procedimiento): Junio 2008 (reconocimiento mutuo)

Fecha comercialización: Diciembre 2009

Grupo Terapéutico: C09BB - Inhibidores de la ECA y bloqueantes de los canales del calcio.

Coste tratamiento/día comparativo

Principio activo	Coste diario en euros
Enalapril / lercanidipino.....	0,67
Enalapril / hidroclorotiazida.....	0,15
Enalapril / nitrendipino.....	0,79
Ramipril / felodipino.....	0,89
Trandolapril / verapamilo.....	0,79
Enalapril + amlodipino.....	0,18
Enalapril + hidroclorotiazida.....	0,13
Enalapril + lercanidipino.....	0,38
Enalapril + nifedipino.....	0,52

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

Resumen

- La asociación a dosis fija enalapril/lercanidipino (EN/LE) ha sido autorizada para el tratamiento de la hipertensión esencial (HTA) en pacientes cuya presión arterial (PA) no esté adecuadamente controlada con EN 20 mg o LE 10 mg en monoterapia.
- El único ensayo clínico comparativo publicado muestra una eficacia no inferior de EN/LE respecto a EN/hidroclorotiazida (EN/HC). No obstante los criterios de exclusión del estudio fueron muy estrictos y no refleja la población real a la que va dirigido el fármaco.
- No se dispone de estudios que evalúen la eficacia en términos de morbi/mortalidad cardiovascular de la asociación.
- Un número considerable de los pacientes con HTA precisa más de un fármaco antihipertensivo para alcanzar los objetivos de control de la PA. El tratamiento con

diuréticos tiazídicos, en concreto la HC, constituye uno de los tratamientos antihipertensivos considerados de primera elección; recomendándose su inclusión en las asociaciones antihipertensivas a utilizar en los pacientes con HTA insuficientemente controlados con monoterapia, en la medida de lo posible.

- La asociación de IECA y antagonista del calcio se encuentra entre las recomendadas en las guías de práctica clínica actuales; no obstante, aunque amlodipino figura entre los antagonistas del calcio con mayor respaldo de evidencia, no ocurre lo mismo con LE.
- Los estudios publicados sobre la eficacia y seguridad de EN/LE son muy limitados. Por otra parte, las presentaciones disponibles de EN/LE no permiten realizar una escalada de dosis de EN (iniciando el tratamiento con 10 mg) tal y como se recomienda. A la vista de todo lo anterior, no parece que la comercialización de la asociación a dosis fija EN/EL suponga un avance terapéutico en el tratamiento de la HTA.

Indicaciones

Tratamiento de la hipertensión esencial (HTA) en pacientes cuya presión arterial (PA) no esté adecuadamente controlada con enalapril (EN) 20 mg o lercanidipino (LE) 10 mg en monoterapia. La asociación EN/LE no debe usarse como tratamiento inicial de la hipertensión (1).

Posología / Administración

En pacientes cuya PA no esté adecuadamente controlada con EN 20 mg sólo, puede aumentarse la dosis de EN en monoterapia o bien cambiar a EN/LE (20 mg/10 mg). Puede recomendarse un ajuste individual de la dosis con los componentes. Cuando sea clínicamente apropiado, puede considerarse un cambio directo de monoterapia a combinación fija (1).

La dosis recomendada es de 1 comprimido 1 vez/día, al menos 15 minutos antes de las comidas. El tratamiento debe administrarse preferiblemente por las mañanas (1).

Mecanismo de acción

EN es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que disminuye las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, lo que incrementa la actividad de la renina plasmática y reduce la secreción de aldosterona. El principal mecanismo por el que EN reduce la PA es la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por su parte, LE es un antagonista del calcio, del grupo de las dihidropiridinas, que inhibe el flujo de calcio transmembrana del músculo cardíaco y del músculo liso. Produce un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, reduciendo la resistencia periférica total. LE tiene una acción antihipertensiva prolongada y no produce efectos inotrópicos negativos porque tiene una elevada selectividad por los vasos sanguíneos (1).

Alternativas terapéuticas

Un número considerable de pacientes con HTA precisa recibir tratamiento con una asociación de antihipertensivos para alcanzar los objetivos de control de la PA. Estas asociaciones se recomiendan como alternativa a la monoterapia en casos de ineficacia o intolerancia de ésta (2-4). Los diuréticos tiazídicos, y en concreto la hidroclorotiazida (HC), constituyen uno de los tratamientos antihipertensivos considerados de primera elección; recomendándose su inclusión en las asociaciones antihipertensivas a utilizar - siempre que sea posible- de forma prioritaria (2,4).

Con anterioridad ya se encontraban disponibles en nuestro medio algunas asociaciones de antihipertensivos a dosis fijas con IECA/diurético tiazídico, entre ellas EN/HC; así como, otras compuestas de IECA/antagonista del calcio (5).

Eficacia

Se dispone de dos ensayos clínicos publicados, realizados frente a placebo y frente a un comparador activo (6,7), realizados en pacientes con HTA no controlada, con o sin diabetes mellitus (DM).

En el estudio comparativo se estudió la eficacia y seguridad de EN/LE (20 mg+10 mg) frente a EN/HC (20 mg+12,5 mg) en 174 pacientes de 18-80 años con DM tipo 1 ó 2 bien controlada e HTA (leve-moderada) sin respuesta adecuada a EN 20mg (PA diastólica [PAD] media: 90-109 mmHg). Se trataba de un ensayo clínico de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego. Como variable principal se estudió la reducción de la PAD media a las 20 semanas de tratamiento, estableciéndose el margen de no inferioridad en 5 mmHg. Tras 20 semanas de tratamiento el análisis por protocolo evidenció la no inferioridad de EN/LE respecto a EN/HC. La reducción en los valores de la PA sistólica (PAS) y PAD fueron: -9,6 mmHg/-9,3 mmHg con EN/LE respecto a -6,0 mmHg/-7,4 mmHg con EN/HC. El valor inferior del IC 95% de la diferencia de tratamiento fue de -4,39 mmHg (para PAD) que cumple el criterio de no inferioridad. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que responden (disminución de PAD ≥ 10 mmHg y/o alcanzan PAD < 90 mmHg) (EN/LE: 69,6% vs EN/HC: 53,6%) ni en el porcentaje de pacientes que consiguen la PA objetivo ($\leq 130/85$ mmHg) que fueron: 30,4% con EN/LE vs 23,2% con EN/HC. Los criterios de exclusión de este ensayo fueron muy estrictos y la población seleccionada no se corresponde con la que en realidad sería candidata a recibir la asociación de antihipertensivos (6).

En otro ensayo clínico se evaluó la respuesta en pacientes ancianos (60-85 años) con HTA (PAS 160-179 mmHg, PAD < 110 mmHg [medida en la consulta médica], y PAS media al levantarse ≥ 135 mmHg) tras la administración de placebo, LE 10 mg, EN 20 mg y EN/LE 20mg/10 mg. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, de 16 semanas de duración. Los resultados muestran mayor eficacia tanto de la asociación como de las monoterapias respecto al placebo, en términos de disminución de PAS y PAD. La respuesta a EN/LE fue significativamente mayor que cada monoterapia (7).

La relevancia clínica de la reducción de la PA en términos de morbilidad y mortalidad cardiovascular está por determinar.

Seguridad

En los ensayos clínicos realizados, la asociación a dosis fijas de EN/LE ha sido, en general, bien tolerada (6,7). En un estudio de farmacovigilancia, observacional, multicéntrico, abierto, de seguimiento a medio plazo (6 meses) las reacciones adversas más frecuentemente registradas fueron: edemas (1,7%), cefaleas (1,2%) y sofocos o rubefacción (0,7%), todas de carácter leve-moderado. El porcentaje de abandonos fue 6,1% entre los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales un 48,1% lo hicieron por pérdidas de seguimiento o mal control (8).

Las reacciones adversas asociadas a EN/LE son similares a las observadas con sus componentes en monoterapia. La experiencia de uso de ambos principios activos por separado es amplia y han mostrado un buen perfil de seguridad. Las reacciones adversas descritas como frecuentes fueron: cefaleas, vértigos, rubefacción, tos y edema periférico (1).

Análisis comparativo

Comparador/es: Asociación de IECA/diurético tiazídico: EN/HC; asociación de IECA/antagonista del calcio.

1. Eficacia

EN/LE ha mostrado en un estudio (7) una eficacia no inferior a EN/HC en pacientes con HTA y DM adecuadamente controlada. Los criterios de exclusión de este ensayo son muy estrictos y no refleja la población real a la que va dirigida la asociación. No se dispone de estudios que evalúen la eficacia en términos de morbi/mortalidad cardiovascular. EN/LE presenta un efecto hipotensor aditivo respecto a sus componentes en monoterapia.

Conclusión: Similar. Los datos disponibles son limitados.

2. Seguridad

Las reacciones adversas de la asociación EN/LE son similares a las observadas con sus componentes en monoterapia (1). En uno de los ensayos clínicos (7) se describe un perfil de reacciones adversas, mayormente, de gravedad leve-moderada y no relacionada con el tratamiento, en todos los grupos de tratamiento del estudio, las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia fueron las relacionadas con la frecuencia y el ritmo cardiaco. No figuran datos del porcentaje de efectos adversos de los distintos tratamientos.

Conclusión: Similar

3. Pauta

La pauta recomendada de EN/LE es de 1 comprimido 1 vez/día. Con anterioridad estaban disponibles otras asociaciones a dosis fijas de IECA/diurético con la misma pauta de administración.

Conclusión: Igual

4. Coste

CEI coste de EN/LE es superior al de EN/HC, frente a la que se ha comparado en un ensayo clínico; y, similar al de la suma de sus componentes.

Conclusión: Superior

Lugar en terapéutica

Al tratarse de una asociación a dosis fijas de antihipertensivos con amplia experiencia de uso, el objetivo principal no es evaluar el grado de innovación, sino su pertinencia. Se trata de una asociación de un IECA con un antagonista del calcio, que en monoterapia pueden considerarse antihipertensivos alternativos a los diuréticos en pacientes con HTA no complicada (4).

Los datos publicados sobre la eficacia y seguridad de EN/LE son muy limitados. Respecto a sus componentes, amlodipino es el antagonista del calcio que dispone de mayor respaldo de evidencia, siendo discutible considerar LE de elección entre los antihipertensivos de este grupo. EN/LE está disponible en dosis de 20 mg/10 mg que no permite realizar la escalada de dosis de EN (comenzando con 10 mg) que se

recomienda. Con anterioridad se encontraban disponibles otra asociaciones a dosis fija de EN/diurético frente a las que ésta no ha sido comparada. A la vista de todo lo anterior, la asociación a dosis fija EN/EL no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la HTA.

BIBLIOGRAFÍA

1- Ficha técnica de Zanipress® 20 mg/10 mg (enalapril maleato 20 mg / lercanidipino hidrocioruro 10 mg). Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

2- Frank J. Managing hypertension using combination therapy. Am Fam Physician 2008; 77(9): 1279-89.

3- Barrios V et al. Olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide for treating hypertension. Expert Opinion 2008; 9(1): 129-36.

4- Tratamiento de la HTA: aspectos controvertidos. Bol Ter Andal Monogr 2006; (22).

5- BOT Plus - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2010 mayo.

6- Agrawal R et al. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. J Hypertens 2006; 24(1): 185-92.

7- Puig JG et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. J Hum Hypertens 2007; 21(12): 917-24.

8- Abellán Alemán J. Estudio de farmacovigilancia con lercanidipino. Datos del estudio ZANyCONTROL. Hipertens Riesgo Vasc 2009; 26 (3): 105-11.

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

. 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 ENALAPRIL/LERCANIDIPINO: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Agrawal R et al. J Hypertens 2006; 24(1): 185-92.	Estudio de no-inferioridad EC multicéntrico, doble ciego, aleatorizado. <u>Objetivo primario:</u> Demostrar la no inferioridad de la adición de LE respecto a HC, al tratamiento con EN. <u>Objetivos secundarios:</u> - Comparar el % y nº de pacientes respondedores (disminución de PAD \geq 10 mmHg y/o que alcanzan PAD <90 mmHg) y % y nº de pacientes con diabetes que	N= 174 pacientes Edad: 18-80 años 135 pacientes en aleatorización <u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes con DM1 ó DM2 bien controlada y HTA leve-moderada <u>Criterios de exclusión:</u> - Hipertensión secundaria o grave (PAD >110mmHg y/o PAS >180mmHg o estadio III según OMS) - Hipertensión renal no diabética - Bloqueo AV grado II/III	Tratamiento inicial con EN 20 mg/día durante 4 semanas (fase simple ciego no controlado), tras dos semanas de tratamiento con placebo (fase simple ciego). Los que no responden adecuadamente a monoterapia con EN (PAD 90-109 mmHg) son aleatorizados (fase doble ciego de grupos paralelos) para recibir durante 20 semanas: - EN 20 mg/día + LE 10 mg/día (N=69) - EN 20 mg/día +	<u>Variable principal:</u> Reducción PAD media a las 20 semanas de tratamiento con EN/LE o EN/HC (semana 24) <u>Variables secundarias:</u> % respondedores (disminución PAD \geq 10 mmHg y/o PAD <90 mmHg)	<u>Análisis de eficacia:</u> <u>Análisis PP:</u> 112 pacientes (LE:56 pacientes, HC: 56 pacientes) - Cambio de PA respecto el basal: PAD: (media [DE]) EN/LE: -9,3 (7,5) EN/HC: -7,4 (8,5) PAS: (media [DE]) EN/LE: -9,6 (12,19) EN/HC: -6,0 (10,9) EN/LE: 69,6% EN/HC: 53,6% (NS; p>0,05)	Alto % de pérdidas: 47 pacientes abandonan de 135 aleatorizados; de ellos, 2 abandonos son por RAM. No se explica la elección del criterio de no inferioridad (margen de 5 mmHg).	Total: 3 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0

	<p>alcanzan PA objetivo ($\leq 130/85$ mmHg)</p> <p>Evaluar seguridad y tolerabilidad de LE y HC añadidas a EN.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrilación auricular - Taquiarritmia - Bradicardia - Enfermedad significativa cardiovascular, cerebrovascular, gastrointestinal, hematológica, hepática o renal - Neoplasia - Anormalidades en parámetros de laboratorio clínicamente relevantes - Angioedema - Hipersensibilidad medicamentos en estudio o sulfonamidas - Tratamiento concomitante con inhibidores/inductor del CYP 3A4, sales magnésicas o fármacos que afectan a la presión arterial - Embarazo. 	<p>HC 12,5 mg/día (N=66)</p> <p>Duración del tratamiento doble ciego: 20 semanas</p>	<p>% pacientes que alcanzan PA objetivo ($\leq 130/85$ mmHg).</p>	<p>EN/LE: 30,4%</p> <p>EN/HC: 23,2%</p> <p>(NS; $p > 0,05$)</p>		
--	--	---	--	--	---	--	--

AV: aurículo-ventricular; DE: Desviación estándar; DM: diabetes mellitus; EC: estudio clínico; EN: enalapril; HC: hidroclorotiazida; HTA: hipertensión arterial; LE: lercanidipino; NS: no significativo; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PP: por protocolo; RAM: reacciones adversas a medicamentos.

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