



DELAPRIL/MANIDIPINO (DCI)

Calificación(*): NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Fecha de evaluación: junio, 2011

Nueva asociación

Marca/s registrada/s (Laboratorio/s): Vivace® (CHIESI ESPAÑA, S.A.)

Presentación/es: Vivace® (30 mg delapril/10 mg manidipino) 28 comprimidos

Fecha autorización (procedimiento): febrero, 2006 (no centralizado)

Fecha comercialización: marzo, 2010

Grupo Terapéutico: C09BB12 Inhibidores de la ECA y antagonistas del calcio.

Coste tratamiento/día comparativo:

Principio activo	Coste diario en euros
Delapril/manidipino.....	0,75
Delapril + manidipino.....	0,92
Enalapril/hidroclorotiazida.....	0,1
Losartán/hidroclorotiazida.....	0,27

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

Resumen:

La nueva asociación a dosis fijas delapril/manidipino (DE/MA) ha sido autorizada en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial, en pacientes con presión arterial no controlada adecuadamente con sus componentes en monoterapia; siendo la posología habitual 30/10 mg/día (un comprimido) por vía oral.

Se dispone de tres ensayos clínicos publicados, aleatorios, doble ciego, controlados frente a losartán/hidroclorotiazida y frente a enalapril/hidroclorotiazida. Se trata de estudios de corta duración y realizados en escaso número de pacientes, en los que la variable primaria de eficacia fue el efecto antihipertensivo de DE/MA en pacientes con HTA esencial leve-moderada.

Aunque en la ficha técnica se señala que en los ensayos clínicos DE/MA ha mostrado una acción hipotensora superior a la de sus componentes por separado, por el momento se desconoce la relevancia clínica de la reducción de la presión arterial obtenida con DE/MA en términos de morbi-mortalidad cardiovascular.

Los efectos adversos descritos con esta nueva asociación parecen similares a los descritos con sus componentes o clase terapéutica correspondiente. En los ensayos clínicos, aproximadamente un 10% de los pacientes tratados con DE/MA han presentado efectos adversos; describiéndose con mayor frecuencia (> 1%): tos, edema y cefalea.

Indicaciones

La nueva asociación a dosis fijas delapril/manidipino (DE/MA) está autorizada, según ficha técnica, en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial, en pacientes con presión arterial no controlada adecuadamente con delapril (DE) o manidipino (MA) en monoterapia (1,2).

Posología / Administración

La posología habitual es de 30/10 mg/día (un comprimido) por vía oral; debiendo tragarse el comprimido entero, con una cantidad suficiente de agua, por la mañana después del desayuno. Se recomienda realizar el ajuste de la dosis utilizando los componentes individuales (DE 30 mg y MA 10 mg). Si es clínicamente aceptable, puede considerarse un cambio directo de la monoterapia con DE o MA a la combinación a dosis fijas (1,2).

Mecanismo de acción

DE/MA es una asociación de DE, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), y MA, un antagonista del calcio dihidropiridínico con actividad hipotensora de larga duración y propiedades nefroprotectoras. La asociación de estos principios activos con mecanismos de acción complementarios produce un efecto hipotensor sinérgico, que reduce la presión arterial en mayor medida que con los componentes por separado (1,2).

Farmacocinética

DE, tras una rápida absorción en el tubo digestivo, se metaboliza en las formas activas de diácido de delapril (MI) -metabolito principal- y diácido de 5-hidroxi-delapril (MIII). La tasa de absorción de DE se ve ligeramente reducida por la presencia de comida en el tubo digestivo.



DE y MI se unen a las proteínas plasmáticas en más del 95%; eliminándose aproximadamente en un 60% por orina a las 24 horas (en forma de MI y MIII, principalmente), siendo complementaria la excreción por heces (1,2).

MA alcanza la concentración plasmática máxima a las 2–3,5 horas tras su administración oral. Experimenta un efecto de primer paso y se une a proteínas plasmáticas en un 99%. El producto se distribuye ampliamente por los tejidos; metabolizándose de forma extensa, sobre todo en el hígado. Se elimina principalmente por las heces (63%) y, en menor proporción, por orina (31%). La absorción de MA aumenta en presencia de comida en el tubo digestivo (1,2).

La administración simultánea de DE y MA no produjo ninguna interferencia mutua sobre las características farmacocinéticas de los componentes individuales; sin que se observara acumulación de los dos principios activos tras la administración repetida de la asociación (1,2).

Alternativas terapéuticas

Independientemente de los antihipertensivos utilizados como tratamiento inicial de la HTA, en aquellos pacientes en los que no se consigue un nivel de respuesta suficiente tras utilizar distintos antihipertensivos de forma secuencial en monoterapia, puede recurrirse a las asociaciones de antihipertensivos (3). La selección dependerá de las características y comorbilidades (diabetes, insuficiencia cardíaca, nefropatía, etc.) que presente cada paciente. En general, se recomienda utilizar las asociaciones de los fármacos de los que se dispone de mayor experiencia clínica y que hayan demostrado reducir la morbi-mortalidad cardiovascular, siendo las asociaciones de uso preferente las compuestas por un diurético tiazídico más un IECA (3-6).

Eficacia

Se dispone de tres ensayos clínicos publicados, aleatorios, a doble ciego y controlados frente a enalapril/hidroclorotiazida y frente a losartán/hidroclorotiazida. Se trata de estudios de corta duración (≤ 1 año) y de tamaño muestral pequeño (entre 110 a 314 pacientes). En dichos estudios la variable principal de eficacia fue el efecto antihipertensivo de DE/MA en pacientes con HTA esencial leve-moderada, evaluándose el cambio -respecto a la situación basal- en la presión arterial sistólica (PAS) y/o en la presión arterial diastólica (PAD), así como la PAS media de 24h. Los resultados de los tres estudios mostraron una eficacia similar de DE/MA frente a los comparadores (7-9). Según datos de ficha técnica, en ensayos clínicos, DE/MA mostró una acción hipotensora superior a los componentes por separado. En pacientes no controlados de forma adecuada tratados con un IECA o un antagonistas del calcio en monoterapia, la asociación de DE y MA dio lugar a una reducción clínicamente significativa de la PAS y la PAD (-16/-10 mmHg) (1,2).

El descenso de la presión arterial no produjo ningún aumento clínicamente significativo de la frecuencia cardíaca, tanto en el tratamiento de corta como en el de larga duración. Por el momento no se dispone de experiencia clínica en pacientes de edad superior a 75 años ni se conoce la relevancia clínica de la reducción de la presión arterial obtenida con DE/MA en términos de morbi-mortalidad cardiovascular (1,2).

Seguridad

Los efectos adversos asociados a DE/MA concuerdan con los conocidos para sus componentes o clase terapéutica correspondiente. Aproximadamente un 10% de los pacientes tratados con DE/MA presentaron efectos adversos durante los estudios clínicos; describiéndose con mayor frecuencia (> 1%) son tos, edema y cefalea (1,2). En los ensayos clínicos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en temas de seguridad entre DE/MA y sus comparadores (7-9).

El efecto hipotensor de DE/MA aumenta al interactuar con diuréticos y agentes hipotensores, alcohol, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, anestésicos y el zumo de pomelo; y, se reduce al interactuar con cloruro sódico, AINEs, simpaticomiméticos y antiácidos. Asimismo, DE/MA puede interactuar con: potasio y diuréticos ahorradores de potasio (riesgo de hiperpotasemia), heparina (aumento del riesgo de hiperpotasemia), litio (posible incremento de los niveles plasmáticos de litio y de síntomas de toxicidad), alopurinol, procainamida, citostáticos, agentes inmunosupresores, corticosteroides sistémicos y otros medicamentos que modifiquen la fórmula sanguínea (aumento del riesgo de reacciones hematológicas, especialmente leucocitosis y leucopenia), fármacos hipoglucemiantes (aumento del efecto hipoglucémico), inhibidores de CYP3A4, inductores y sustratos, y digoxina (aumento de los niveles de digoxina) (1).

DE/MA debe utilizarse con precaución en las siguientes situaciones: hipotensión sintomática, hipertensión renovascular, reacciones anafilácticas durante la desensibilización a himenópteros o durante la aféresis de proteínas de baja densidad, proteinuria, diálisis, diabetes mellitus, estenosis de la válvula mitral y aórtica, cardiopatías, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, hiperpotasemia, tos, anestesia quirúrgica y neutropenia/agranulocitosis (1,2).

DE/MA está contraindicado en las siguientes situaciones: hipersensibilidad a los componentes o a los grupos terapéuticos de esta asociación o a los excipientes; angioedema hereditario, idiopático y/o antecedentes de angioedema con IECAs; insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min), diálisis, trasplante renal; insuficiencia hepática grave; estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal en casos de riñón único; cardiomiopatía hipertrófica/estenosis de la válvula mitral y aórtica hemodinámicamente significativa; shock cardiogénico; insuficiencia cardiaca congestiva no tratada; angina de pecho inestable o en las primeras 4 semanas tras un infarto de miocardio; hiperaldosteronismo primario. Su uso está contraindicado en mujeres embarazadas, niños y adolescentes, al no disponerse de experiencia suficiente en esta población. Asimismo, hay que tener en cuenta los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, ya que tanto Vivace® como Bimade® contienen lactosa monohidrato (1,2).

La utilización de DE/MA requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos, con insuficiencia renal (creatinina sérica > 3 mg/dl) o con insuficiencia hepática, en función de la gravedad del trastorno concomitante (1,2).



Lugar en terapéutica

DE/MA es una asociación a dosis fijas que ha sido autorizada en el tratamiento de la HTA esencial, en pacientes con presión arterial no controlada adecuadamente con sus componentes en monoterapia; si bien, ninguno de los fármacos incluidos en esta asociación se considera de primera elección en la indicación autorizada. En la actualidad no se dispone de evidencias que avalen la superioridad de esta asociación frente a sus comparadores; siendo amlodipino y enalapril el antagonista de los canales de calcio y el IECA, respectivamente, de los que se dispone mayor evidencia. Aunque en los ensayos clínicos DE/MA haya mostrado –según se señala en la ficha técnica- una acción hipotensora superior a la de sus componentes por separado, por el momento se desconoce la relevancia clínica al no haberse podido demostrar su eficacia en términos de morbi-mortalidad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Ficha técnica de Vivace® (Chiesi España, S.A.). Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67563&formato=pdf&formulario=FICHAS> [consultado: 04/11/2010].
- 2- Ficha técnica de Bimade® (Promedica, s.r.l.). Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67562&formato=pdf&formulario=FICHAS> [consultado: 04/11/2010].
- 3- Tratamiento de la HTA: aspectos controvertidos. Bol Ter Andal Monogr 2006; (22):1-39.
- 4- Frank J. Managing hypertension using combination therapy. Am Fam Physician 2008; 77(9): 1279-89.
- 5- Mancia G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28(12): 1462-536.
- 6- Molina Díaz R et al. Grupo de HTA de la SAMFYC. Séptimo Informe del Joint Nacional Committee sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC 7). Versión en español y traducción. Disponible en URL: <http://www.infodoctor.org/rafabravo/JNC-7esp.pdf>. [consultado: 04/11/2010]
- 7- Kohlmann O et al. Fixed-dose manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Adv Ther 2009; 26(3): 313-24.
- 8- Roca-Cusachs A et al. Efficacy of manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide fixed combinations in patients with hypertension and diabetes. J Hypertens 2008; 26(4): 813-8.

9- Mugellini A et al. Efficacy and safety of delapril plus manidipine compared with enalapril plus hydrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension: results of a randomized trial. Clin Ther 2004; 26(9): 1419-26.

(*)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.