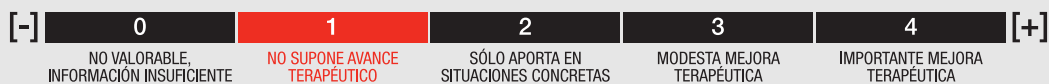


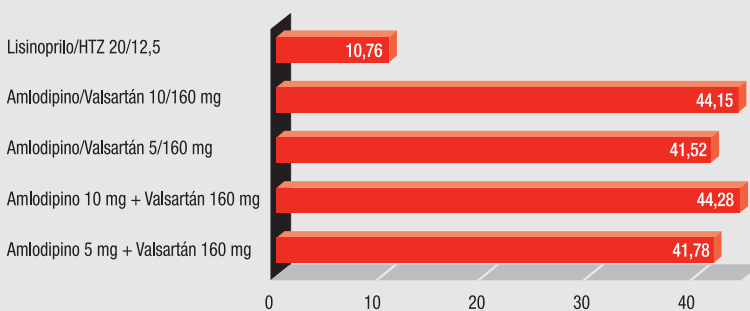
01/2009

Amlodipino+Valsartán[▲] (Exforge[®], Dafiro[®])

Una asociación no mejor que las anteriores y más cara



Coste mensual del tratamiento en euros



- Amlodipino con valsartán es una nueva asociación de dos antihipertensivos sobradamente conocidos
- Muchos de los pacientes hipertensos necesitan más de un antihipertensivo para alcanzar sus cifras objetivo de presión arterial. Se debería utilizar una combinación de dos fármacos de primera línea y actualmente amlodipino/valsartán no ha demostrado ser equivalente en términos de morbilidad a otras asociaciones de antihipertensivos.
- En el único ensayo comparativo con otra asociación (lisinopril + hidroclorotiazida), se mostró igual de eficaz a la hora de disminuir las cifras tensionales, pero peor tolerado.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia¹.

Posología y forma de administración

La dosis recomendada es un comprimido al día (5/160 ó 10/160). Puede administrarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar amlodipino/valsartán (A/V) con un poco de agua. Se recomienda también la titulación de la dosis individual con los componentes por separado 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 fija¹.

Eficacia clínica²

La documentación de la eficacia de A/V se basa en cinco estudios principales. Se

La asociación con IECA es la primera elección.



realizaron dos estudios doble ciego, controlados frente a placebo y dos doble ciego, controlados frente a tratamiento activo en pacientes con hipertensión esencial leve-moderada. El quinto ensayo es frente a lisinopril/hidroclorotiazida (L/H) en pacientes con hipertensión grave. No existen ensayos comparando A/V frente a la administración conjunta de amlodipino y valsartán en monoterapia.

Estudios controlados con placebo³

Hay dos estudios frente a placebo, publicados en un mismo artículo, de 1.911 pacientes y 1.250 pacientes respectivamente. Son estudios doble ciego, alea-

torizados, multifactoriales y multicéntricos. Después de la fase de lavado de dos semanas, los pacientes siguieron un periodo de 2-4 semanas con placebo.

Se vieron diferencias significativas en la modificación de la media de la presión arterial diastólica (PAD) en 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 PAD eran significativos en todas las presentaciones frente a placebo.

Estudios frente a uno de los componentes por separado²

Se han realizado dos estudios de diseño multicéntrico, controlados frente a tratamiento activo, aleatorizados y doble ciego en los que participaron pacientes no respondedores. En el primero 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. La tasa de respon-

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

dedores, 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%) cuando se comparaba con valsartán 160 mg (57%).

En el segundo 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. 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%) cuando se comparaba con valsartán 160 mg (57%).

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. Ambos esquemas de tratamiento produjeron 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.

Reacciones adversas¹

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 estudios⁴, 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% frente a 31,8%), siendo los principales efectos adversos dolor de cabeza (10,9% frente a 3,0%) y edema periférico (7,8% frente a 1,5%). La tos fue más frecuente en el grupo L/H que en el grupo A/V (3,0% frente a 1,6%).

Los efectos secundarios más frecuentes con A/V (1-10%) son cefalea, nasofaringitis, gripe, distintos tipos de edema, fatiga, rubor, astenia y sofocos.

La incidencia de edema periférico fue menor en los pacientes que recibieron A/V que aquellos que recibieron amlodipino solo. Asimismo, fue mayor que los que recibieron valsartán solo. No obstante, en los datos aportados en los ensayos clínicos con A/V, no se ve que haya 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 dossier de amlodipino de

la FDA, el edema periférico es un efecto dependiente de la dosis. Esta falta de correlación entre la incidencia de edema periférico y la dosis en los datos de los estudios hace que debamos ser cautos a la hora de sacar conclusiones.

Utilización en situaciones especiales

Insuficiencia hepática leve a moderada: debe tenerse especial precaución cuando se administre A/V a 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 y lactancia: Como precaución, no debe utilizarse A/V durante el primer trimestre de embarazo. Está contraindicado el uso de A/V en el segundo y tercer trimestre del embarazo. 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.

Contraindicaciones y precauciones

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 m²) y pacientes sometidos a diálisis. Embarazo.

Interacciones

Ligadas a valsartán: litio, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, AINE [incluyendo selectivos de la COX y no selectivos y aspirina (>3 g/día)]. 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. **Ligadas a amlodipino:** los inhibidores de la CYP3A4 aumentan la concentración de amlodipino, mientras que los inductores pueden disminuirla.

Lugar en la terapéutica

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 valsartán puede considerarse un medicamento de primera línea. Existe un metanálisis⁶ reciente en que los ARA-II demuestran ser equivalentes a los IECA en eficacia y en tolerabili-

dad excepto en el apartado de tos. Además, cada vez son más las voces (el cuerpo de evidencia de los últimos ensayos así lo confirma) que consideran que los IECA no han sido superados por los ARA-II⁷, por lo que la evidencia clínica y el precio de unos y otros justificaría el uso de los ARA-II sólo en aquellos pacientes intolerantes a IECA.

Actualmente muchos de los pacientes hipertensos necesitan más de un antihipertensivo para alcanzar sus cifras objetivo de presión arterial. Se debería utilizar una combinación de 2 fármacos de primera línea y actualmente A/V no ha demostrado ser equivalente en términos de morbimortalidad a otras asociaciones de antihipertensivos.

De los ensayos que conforman el dossier de la EMEA sólo en uno de ellos se ha comparado con otra asociación de antihipertensivos, concretamente con la asociación de lisinopril y hidroclorotiazida. Este ensayo era de pocos pacientes (130) y de una duración de 6 semanas. Sin embargo, en este poco tiempo de tratamiento se ven diferencias en algunos efectos adversos como el dolor de cabeza y el edema periférico típicos de amlodipino. Aunque en el ensayo no aparece una prueba que nos permita cuantificar las diferencias en los efectos adversos desde un punto de vista estadístico, la propia EMEA en su informe afirma que en este ensayo la tolerabilidad a A/V fue desfavorable con respecto a L/H (aunque con las reservas ya comentadas anteriormente). Por otra parte, la eficacia antihipertensiva fue equivalente en los dos grupos de tratamiento².

Parece razonable pensar que la administración en un solo comprimido de dos antihipertensivos de probada eficacia contribuirá al mejor cumplimiento por parte del paciente de su tratamiento. No obstante, teniendo en cuenta que valsartán no es un medicamento de primera línea, la única comparación que existe con otra asociación de antihipertensivos demuestra peor tolerabilidad de A/V que la asociación L/H, manteniendo una eficacia antihipertensiva similar. Por tanto, podemos afirmar que A/V "No aporta nada frente a la terapia antihipertensiva existente".

Presentaciones

EXFORGE, DAFIRO 5/160 mg 28 comp (41,52 €); 10/160 mg 28 comp (44,15 €).

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre A/V disponible en: <http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal