

## INFORME DE EVALUACIÓN

<b>Principio Activo:</b>	<b>AMLODIPINO + VALSARTÁN</b>
<b>Nombre comercial y presentaciones:</b>	<b>Exforge® (Novartis)</b> <b>Dafiro® (Esteve)</b>  <b>Amlodipino 5 mg + Valsartán 160 mg</b> <b>Amlodipino 10 mg + Valsartán 160 mg</b>
<b>Condiciones de dispensación:</b>	<b>Con receta médica</b>
<b>Fecha de evaluación:</b>	<b>Octubre 2008</b>
<b>Comercialización:</b>	<b>Abril 2008</b>
<b>Procedimiento de autorización:</b>	<b>Centralizado</b>

### EVALUACIÓN ABREVIADA DEL CMENM

#### INDICACIONES APROBADAS

Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino o valsartán en monoterapia<sup>1</sup>.

#### FARMACOCINÉTICA

Después de 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<sup>1</sup>.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada es 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<sup>1</sup>.

## **EFICACIA CLÍNICA<sup>2</sup>**

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 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 placebo<sup>3</sup>**

Hay dos estudios frente a placebo, publicados en un mismo artículo, de 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 siguieron un periodo de 2-4 semanas con placebo. Si la media de la presión arterial diastólica 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 vieron diferencias significativas en la modificación de la media de la 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 presión arterial sistólica eran significativos en todas las presentaciones frente a placebo.

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

Los siguientes estudios fueron 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 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 compararon las combinaciones 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. 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%).

#### 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: amlodipino 10 mg y A/V (10/160). La combinación A/V (10/160) fue superior y estadísticamente significativa en la reducción de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, y se acompañó de 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 tal, puesto que con valsartán en monoterapia la disminución en la PAD fue -6,6 mmHg y, para amlodipino, -10 mmHg.

### **Estudios frente a otras combinaciones antihipertensivas**

#### Estudio A2308<sup>4</sup>

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 era evaluar el perfil de seguridad de A/V frente a L/H. El objetivo secundario fue evaluar la eficacia antihipertensiva de A/V frente a L/H.

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. No se realizó un análisis estadístico para valorar las diferencias de los efectos adversos. Asimismo, la duración del estudio no permite sacar más conclusiones.

### **SEGURIDAD Y PRECAUCIONES DE EMPLEO<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, estudio A2308, 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%).

#### Reacciones adversas:

Los efectos secundarios más frecuentes con A/V (1-10%) son 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 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<sup>5</sup>. 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.

#### 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.
- 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)).

Ligadas a amlodipino: inhibidores CYP3A4 que aumentan la concentración de amlodipino (especialmente diltiazem, ketoconazol, itraconazol, ritonavir). Inductores CYP3A4 como carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, *Hypericum perforatum*, que pueden disminuir la concentración de amlodipino.

#### Precauciones de empleo:

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.

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.

#### Embarazo y lactancia:

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 más rápido posible. 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.

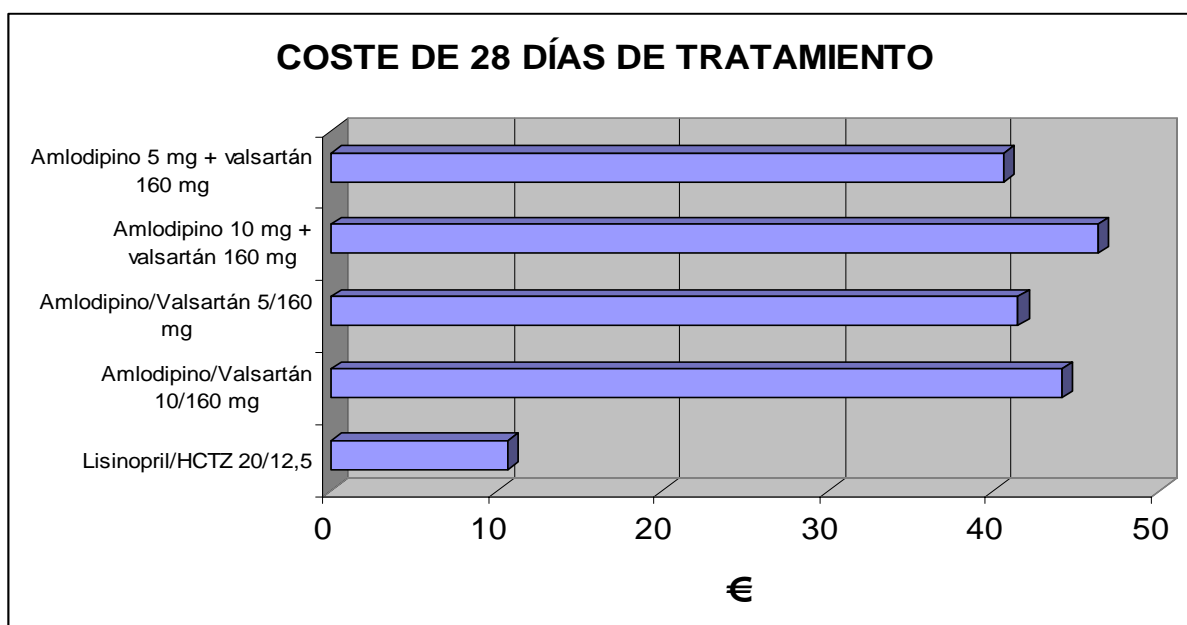
## ANÁLISIS COSTE ECONÓMICO

Actualmente el PVP de amlodipino y valsartán por separado es:

Amlodipino 5 mg 30 comp	6,85€
Amlodipino 10 mg 30 comp	12,96€
Valsartán 160 mg 28 comp	34,25€

El PVP de A/V 5/160 28 comp. es 41,52€ y el de A/V 10/160 28 comp. 44,15€.

No hay diferencias económicas entre dar por separado el amlodipino y el valsartán o dar A/V. Pero hay un tema que puede ser importante para el paciente a la hora de elegir un tratamiento u otro: A/V no es de aportación reducida, por lo que un paciente no pensionista pagará 16,7€ ó 17,7€, en función de la presentación que tome. Si el médico le prescribe amlodipino y valsartán por separado, sólo pagará 3,32€ (5 mg y 160 mg) o 3,93€ (10 mg y 160 mg).



## COMODIDAD POSOLÓGICA

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

## 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 metanálisis<sup>6</sup> reciente en que los ARA-II demuestran ser equivalentes a los IECA en eficacia y en tolerabilidad 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-II<sup>7</sup>, 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. Como sugiere el JNC 7, en pacientes que precisen más de 2 fármacos y sus cifras de presión arterial son más de 20/10 mmHg superiores a las deseadas, al menos uno de los dos fármacos debería ser en la mayoría de los pacientes un diurético<sup>8</sup>. Por tanto, otra cuestión importante a analizar en esta revisión, es si esta asociación concreta de A/V es superior en eficacia a otras asociaciones de antihipertensivos de primera línea ya existentes en nuestro país, especialmente aquellas que contengan un diurético.

De los ensayos que conforman el EPAR de la EMEA, sólo en uno de ellos se ha comparado con otra asociación de antihipertensivos, concretamente con la asociación de lisinopril con 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 capacidad antihipertensiva fue equivalente en los dos grupos de tratamiento<sup>2</sup>.

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<sup>9</sup>. Por tanto, si un paciente tiene que tomar valsartán y amlodipino, la utilización conjunta podría ser una ventaja.

## CONCLUSIÓN

La administración conjunta de A/V puede ser una ventaja posológica frente a la administración de los componentes por separado. 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”**.

Para que este medicamento aportara algo en la terapia antihipertensiva, debería demostrar que la asociación A/V es mejor que otras asociaciones consideradas de primera línea como IECA/diurético bien en eficacia antihipertensivas, tolerabilidad o lo que sería deseable en variables de morbimortalidad.

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados	Calidad del estudio (escala Jadad)
<sup>4</sup> Poldermans D et al. Clinical Therap. 2007, 29(2):279-89.	<p>ECA doble ciego, multicéntrico</p> <p><b>Objetivo:</b> seguridad/eficacia a corto plazo de A/V frente a L/H en hipertensos graves (media PAD≥110 mmHg y &lt;120 mmHg)</p>	<p>N= 130 pacientes.</p> <p>Edad media: 57 años.</p> <p>56% mujeres</p> <p><b>Duración:</b> 6 semanas. Duración escasa para ser un ensayo de seguridad.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con media de PAD≥110 y &lt;120 mmHg.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Hipertensión secundaria, episodios cardiovasculares previos, insuficiencia cardiaca, bloqueo cradiaco de 2° o 3° grado, angina de pecho, arritmia, enfermedad valvular cardiaca, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad pancreática,</p>	<p>A/V 5-10/160 mg /24 h</p> <p>A/V 160/5 mg (160/10mg si no se alcanzan objetivos de presión)</p> <p>L/H 10-20/12,5 mg /24 h</p> <p>L/H 10/12,5 mg (20/12,5 mg si no se alcanzan objetivos de presión)</p>	<p><b>Variable principal:</b> seguridad comparada entre A/V y L/H</p> <p><b>Variable secundaria:</b> eficacia de los tratamientos en alcanzar valores de tensión arterial determinados</p>	<p><b>Seguridad:</b></p> <p><b>Análisis ITT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Incidencia de EA: <ul style="list-style-type: none"> <li>- A/V: 40,6%</li> <li>- L/H: 31,8%.</li> </ul> </li> <li>· Edema: <ul style="list-style-type: none"> <li>- A/V: 7,8%</li> <li>- L/H: 1,5%.</li> </ul> </li> <li>· Dolor de cabeza: <ul style="list-style-type: none"> <li>- A/V: 10,9%</li> <li>- L/H: 3,0%.</li> </ul> </li> </ul> <p>No hay comparación estadística que compare los resultados de seguridad</p> <p><b>Eficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Grado de respuesta (proporción de pacientes con PAD &lt;90 mmHg o reducción de más de 10 mmHg del valor inicial) <ul style="list-style-type: none"> <li>- A/V: 100%</li> <li>- L/H: 95,5%.</li> </ul> </li> </ul>	<b>5</b>

		<b>diabetes mellitas insulinodependiente, o diabetes tipo 2 con mal control glucémico, cualquier medicación concomitante que afecte a la presión arterial.</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>· <b>Proporción de pacientes con TAD &lt;90 mmHg al final del estudio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A/V: 79,7%</li> <li>- L/H: 77,3%.</li> </ul> </li> <li>· <b>Media de reducción en :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>PAD:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A/V: 28,6 mmHg (7,7)</li> <li>- L/H: 27,6 mmHg (8,6).</li> </ul> </li> <li>- <b>PAS TAS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A/V: 35,8 mmHg (11,8)</li> <li>- L/H: 31,8 mmHg (14,7)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

**ABREVIATURAS**

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



## BIBLIOGRAFÍA

---

- 1 Ficha Técnica de Exforge® (Novartis). Disponible en:  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exforge/H-716-PI-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 US FDA. Center for Drug Evaluation and Research  
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/019787s042lbl.pdf> Consultado: 7 de octubre de 2008
- 6 Matchar DB, Mc Crory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Annals of Internal Medicine* 2008;148:16-29
- 7 Mc Murray JJV. Ace inhibitors in cardiovascular disease – unbeatable?. *N Engl J Med* 2008; 358: 1615
- 8 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: 2560-2572  
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf> Consultado: 7 de octubre de 2008
- 9 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