



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net



Nueva asociación:

DELAPRIL/MANIDIPINO

¡Sin más! Otra asociación para el amplio mercado antihipertensivo

Nombre comercial y presentación:

▲ VIVACE® (Chiesi España)

30 mg delapril/10 mg manidipino, 28 comprimidos (21,07 €)

Excipientes de declaración obligatoria:

Lactosa

Condiciones de dispensación:

Receta médica

Fecha de evaluación:

Febrero 2011

Fecha de comercialización:

Marzo 2010

Procedimiento de autorización:

No centralizado

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE
TERAPEUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

La asociación a dosis fijas de delapril/manidipino ha sido autorizada para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes con presión arterial no controlada adecuadamente con delapril o manidipino en monoterapia.

Existen tres ensayos clínicos publicados, aleatorizados, dobles ciegos, controlados frente a losartan/hidroclorotiazida y enalapril/hidroclorotiazida, de corta duración (≤ 1 año), en pacientes con hipertensión esencial leve-moderada. Se valoró el cambio respecto a la situación basal en presión arterial sistólica y/o diastólica y la presión arterial sistólica media de 24 horas. Los tres estudios mostraron una eficacia similar de delapril/manidipino frente a los comparadores. No hay datos del efecto de la asociación delapril/manidipino en la morbimortalidad cardiovascular.

Las reacciones adversas de delapril/manidipino son similares a las observadas con uno u otro de sus componentes en monoterapia o su clase terapéutica correspondiente. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron tos, edema y cefalea.

Ninguno de los fármacos incluidos en la asociación, el delapril y el manidipino, son considerados de primera línea y no existen evidencias de superioridad de la combinación a dosis fijas frente al fármaco comparador/es para la indicación autorizada. Por esta razón, se asigna directamente la calificación «No supone un avance terapéutico» a delapril/manidipino.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Importante mejora terapéutica: ★★★

Modesta mejora terapéutica: **

Aporta en situaciones concretas: ★

No supone un avance terapéutico: ●

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armentariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS^{1,2}

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes con presión arterial no controlada adecuadamente con delapril o manidipino en monoterapia.

Está **contraindicada**^{1,2} en: angioedema hereditario, angiodema idiopático y/o antecedentes de angioedema asociado con un tratamiento previo con IECA, insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/min), diálisis, trasplante de riñón, 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 durante las primeras 4 semanas posteriores a un infarto de miocardio, hiperaldosteronismo primario, segundo y tercer trimestres de embarazo y uso en niños y adolescentes (<18 años).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN^{1,2}

Vía oral. Un comprimido una vez al día, después del desayuno.

Se recomienda realizar el ajuste de la dosis con los componentes individuales. Puede considerarse un cambio directo de la monoterapia con delapril o manidipino a la asociación a dosis fijas.

EFICACIA CLÍNICA¹⁻⁵

No hay datos del efecto de la asociación delapril/manidipino en la morbimortalidad cardiovascular.

Existen tres ensayos clínicos³⁻⁵ publicados, aleatorizados, dobles ciegos, controlados frente a losartan/hidroclorotiazida y enalapril/hidroclorotiazida, en pacientes con hipertensión esencial leve-moderada. Estos estudios son de corta duración (≤ 1 año) y de tamaño muestral pequeño (entre 110 a 314 pacientes). Las variables primarias de eficacia valoraron el cambio respecto a la situación basal en presión arterial sistólica (PAS) y/o diastólica (PAD) y la PAS media de 24h. Los tres estudios mostraron una eficacia similar de delapril/manidipino frente a los comparadores.

Según datos de ficha técnica, en ensayos clínicos, la asociación delapril/manidipino ha mostrado una acción hipotensora superior a los componentes por separado. En pacientes no controlados de forma adecuada sometidos a monoterapia con IECA o antagonistas del calcio, la asociación de delapril y manidipino dio lugar a una reducción clínicamente significativa de PAS y PAD (-16/-10 mmHg). El descenso de la PA no produjo ningún aumento clínicamente significativo de la frecuencia cardiaca, tanto en el tratamiento de corta como en el de larga duración^{1,2}.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,2}

Las reacciones adversas de delapril/manidipino son similares a las observadas con uno u otro de sus componentes en monoterapia o su clase terapéutica correspondiente. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>1%) fueron tos, edema y cefalea.

Precauciones de uso^{1,2}

- Hipotensión sintomática.
- Pacientes con hipertensión renovascular.
- Reacciones anafilácticas durante la desensibilización a himenópteros o durante la aféresis de proteínas de baja densidad.
- Diferencias étnicas: podría ser menos eficaz en raza negra.
- Proteinuria.
- Pacientes en diálisis: posibles reacciones anafilácticas durante la hemodiálisis con membranas de poliacrilonitrilo de flujo alto (AN69).
- Diabetes mellitus.
- Estenosis de la válvula mitral y aórtica, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.
- Hiperpotasemia.
- Tos.
- Anestesia quirúrgica.
- Neutropenia/agranulocitosis.
- Insuficiencia ventricular izquierda, estenosis aórtica u obstrucción del canal de salida del ventrículo izquierdo, insuficiencia ventricular derecha aislada y síndrome del seno enfermo sin marcapasos.

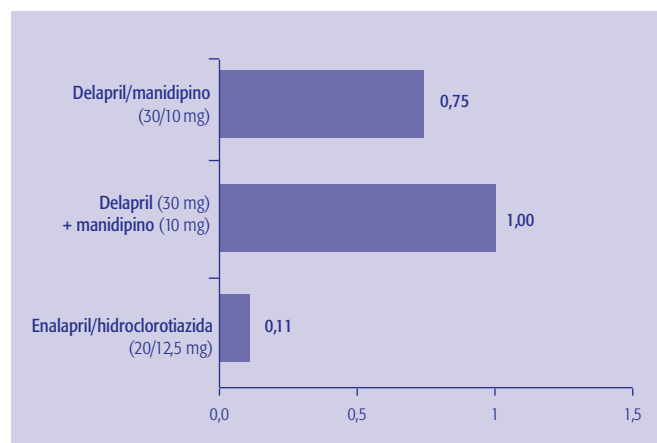
Interacciones con alimentos y medicamentos^{1,2}

- **Interacciones que pueden aumentar el efecto hipotensor:** diuréticos y agentes hipotensores, alcohol, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, anestésicos y zumo de pomelo.
- **Interacciones que pueden reducir el efecto hipotensor:** cloruro sódico, simpaticomiméticos, AINE y antiácidos.
- **Otras:** potasio y diuréticos ahorradores de potasio (riesgo de hiperpotasemia), heparina (aumenta riesgo de hiperpotasemia), litio (posible incremento de los niveles de litio), alopurinol, procainamida, citostáticos, agentes inmunosupresores, corticosteroides sistémicos (aumento del riesgo de reacciones hematológicas), fármacos hipoglucemiantes (posible aumento del efecto hipoglucémico), inhibidores de CYP3A4, inductores y sustratos y digoxina (aumento de los niveles de digoxina).

Utilización en grupos especiales^{1,2}

- **Ancianos:** se requiere ajuste de dosis por posible deterioro de la función renal y enlentecimiento de los procesos metabólicos. No hay experiencia clínica en mayores de 75 años.
- **Insuficiencia renal:** se requiere ajuste de dosis en pacientes con concentraciones de creatinina sérica >3 mg/dl.
- **Insuficiencia hepática:** se requiere ajuste de dosis en función de la gravedad del trastorno concomitante.
- **Pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa:** contiene lactosa monohidrato.

COSTE (€/DÍA)



LUGAR EN TERAPEUTICA

Actualmente muchos de los pacientes hipertensos necesitan más de un fármaco antihipertensivo para alcanzar sus cifras objetivo de presión arterial. La elección de la combinación de fármacos antihipertensivos entre las asociaciones que tienen estudios será a criterio profesional, teniendo en cuenta las características farmacológicas de los mismos y su perfil de efectos adversos.

Para la mayor parte de los pacientes hipertensos que requieren una asociación, la más indicada es la de un diurético con un IECA⁶. Si se quiere optar por una asociación a dosis fijas, existen comercializadas combinaciones de enalapril con diurético. Las dihidropiridinas constituyen una alternativa eficaz a los diuréticos tiazídicos para el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada en mayores de 60 años⁷. El amlodipino y el enalapril son el antagonista de los canales de calcio y el IECA, respectivamente, de los que más evidencia se dispone.

La relevancia clínica de la reducción de la presión arterial obtenida con delapril/manidipino en términos de morbilidad y mortalidad cardiovascular está por determinar.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE DELAPRIL/MANIDIPINO en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>



Ebaluazio txosten osoa:
www.osakidetza.euskadi.net



Elkarte berria:

DELAPRILA/MANIDIPINOA

Ez bat eta ez bi! Beste bikote bat hipertentsioaren kontrako botiken merkatuan

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

▲ **VIVACE®** (Chiesi España)

30 mg delapрила/10 mg manidipino, 28 konprimitu (21,07 €)

Adierazi beharreko eszipientek: Laktosa

Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezeta

Ebaluazio-data: 2011ko otsaila

Merkaturatze-data: 2010eko martxoa

Baimentze-prozedura: Ez zentralizatua

Kalifikazioa: **EZ DAKAR HOBEKUNTZA TERAPEUTIKORIK**

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

Delapril/manidipino bikotearen dosi finkoa erabiltzea baimendu dute, delapрила edo manidipino monoterapian emanda tentsio arteriala ongi kontrolatu ezin zaien pazienteei hipertentsio arterial esentziala tratatzeko.

Hiru azterketa kliniko argitaratu dira. Azterketak ausazkoak eta itsu bikoitzak izan dira, eta, alderaketa egiteko, losartan/hidroklorotiazida eta enalapril/hidroklorotiazida bikoteak erabili dira. Azterketak iraupen laburrekoak izan dira (≤ 1 urte) eta hipertentsio esentzial arin-tartekoa duten pazienteekin egin da. Tentsio arterial sistolikoak eta/edo diastolikoak egoera basalarekiko izan duten aldaketa neurtu dute, bai eta 24 orduko batezbesteko tentsio arterial sistolikoa ere. Hiru azterketetan, delapril/manidipino bikoteak antzeko eraginkortasuna erakutsi du alderagarriekiko. Ez dago daturik delapril/manidipino elkartetako gaixotasun kardiobaskularren morbiditatean eta heriotza-tasan duen eraginari buruz.

Delapril/manidipino bikoteak izan ditzakeen kontrako erreakzioak bi osagaietako edozeinek, edo bakoitzaren klase terapeutikoak, monoterapian izan ditzakeen erreakzioen antzekoak dira. Maizen jakinazitako kontrako erreakzioak eztula, edema eta zefalea izan dira.

Bikoteko farmakoetako bat ere ez da lehen mailakoa (ez delapрила, ez manidipino), eta ez dago ebidentziarik dosi finkoko konbinazioa hobea denik farmako alderagarria(k) baino, baimendutako erabilerrarako. Hori dela eta, delapril/manidipino bikoteari zuzenean esleitu zaio «Ez dakar hobekuntza terapeutikorik» kalifikazioa.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Kalifikatzeko aukerak:

Ona da egoera konkretuetarako: *

Hobekuntza terapeutiko handia: ***

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: **

Ezin da balioetsi: informazio urriegia ??

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armentariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako eta Euskal Herriko MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetako gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

ERABILERA ONARTUAK^{1,2}

Hipertentsio arterial esentziala tratatzea, delapirila edo manidipino monoterapiaren emanda tentsio arteriala ongi kontrolatu ezin zaien pazienteetan.

Kontraindikatu^{1,2} dago kasu hauetan: herentziazko angioedema; angioedema idiopatikoa eta/edo AEBlarekin (angiotentsinaren entzima bihurtzailearen inhibitzailearekin) aurretiaz egindako tratamenduari lotutako angioedema-aurreakiak; giltzurrun-gutxiegitasun larria (kreatininaren argitzea <10 ml/min); dialisia; giltzurrun-transplantea; gibel-gutxiegitasun larria; giltzurrun-arteriaren aldebiko estenosisa edo, giltzurrun bakarra dutenen kasuan, giltzurrun-arteriaren alde bakarreko estenosisa; kardiomiopatia hipertrofikoa / balbula mitralaren eta aortikoaren estenosisa, hemodinamikoki esanguratsua bada; shock kardiogenikoa; kongestioa eragiten duen bihotz-gutxiegitasun tratatu gabekoa; bularreko angina ezegonkorra edo miokardioko infartua izan eta hurrengo lau asteetan; hiperaldosteronismo primarioa; haurdunaldiaren bigarren eta hirugarren hiruhilekoetan, eta haurretan eta nerabeetan (<18 urte) erabiltzea.

POSOLOGIA ETA BOTIKA EMATEKO MODUA^{1,2}

Ahotik hartzekoa. Konprimatu bat egunean behin, gosaldutik ondoren. Gomendatzen da osagai bakoitza bere aldetik neurtuta doitzea dosia. Delapirilaren edo manidipinoaren monoterapia aplikatetik biak batera dosi finkoan hartzera zuzenean aldatzeko aukera azter daiteke.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA¹⁻⁵

Ez dago daturik delapril/manidipino elkarketak gaixotasun kardiobaskularren morbiditatean eta heriotza-tasan duen eraginari buruz.

Hiru azterketa kliniko³⁻⁵ daude argitaratuta. Hirurak ausazkoak eta itsu bikoitzak izan dira, eta, alderaketa egiteko, losartan/hidroklorotiazida eta enalapril/hidroklorotiazida bikoteak erabili dira, hipertentsio esentzial arin-tartekoa duten pazienteetan. Azterketak iraupen laburrekoak izan dira (≤ 1 urte), eta laginak, txikiak (110 eta 314 paziente artean). Eraginkortasunaren lehen mailako aldagaien bidez, egoera basaleko tentsio arterial sistolikoa (TAS) eta/edo diastolikoa (TAD) aldaketa neurtu zen, bai eta 24 orduko batezbesteko TASa ere. Hiru azterketetan, delapril/manidipino bikoteak antzeko eraginkortasuna erakutsi zuen alderagarriekiko.

Fitxa teknikoko datuen arabera, azterketa klinikoetan, delapril/manidipino bikoteak tentsioa jaisteko gaitasun handiagoa izan du osagai bakoitza bere aldetik hartuta baino. AEBlaren monoterapia edo kaltzioaren antagonisten monoterapia jaso duten paziente ongi kontrolatu gabekoetan, delapirilaren eta manidipinoaren elkarketari esker, TASaren eta TADaren jaitsiera klinikoki esanguratsua gertatu zen (-16/-10 mmHg). Tentsio arterialaren jaitsierak ez zuen maiztasun kardiakoa era klinikoki esanguratsuan handiagotu, ez epe laburreko tratamenduan, ez epe luzean^{1,2}.

SEGURTASUNA

Kontrako ondorioak^{1,2}

Delapril/manidipino bikoteak izan ditzakeen kontrako erreakzioak bi osagaietako edozeinek, edo bakoitzaren klase terapeutikoak, monoterapiaren izan ditzakeen erreakzioen antzekoak dira. Maizen jakinarazitako kontrako erreakzioak (> %1) eztula, edema eta zefalea izan dira.

Kontuz kasu hauetan^{1,2}

- Hipotentsio sintomatikoa.
- Giltzurrunetako hipertentsioa duten pazienteak.
- Himenopteroengandiko desentsibilizazioan edo dentsitate txikiko proteinen aferesian erreakzio anafilaktikoak gertatu badira.
- Ezberdintasun etnikoak: eraginkortasun txikiagoa izan dezake arraza beltzekoetan.
- Proteinuria.
- Dialisian dauden pertsonak: fluxu handiko poliakrilonitrilozko mintzekin (AN69) hemodialisia egitean erreakzio anafilaktikoak gertatu badira.
- Diabetes mellitus.
- Balbula mitralaren eta aortikoaren estenosisa, kardiomiopatia hipertrofikoa buxatzailea.
- Hipertentasia.
- Eztula.
- Anestesia kirurgikoa.
- Neutropenia/agranulozitosisa.
- Ezkerreko bentrikularen gutxiegitasuna; aortaren estenosisa edo ezker bentrikuluko irteera-kanalaren buxadura; eskuineko ben-

trikuluko gutxiegitasun bakartua, eta sinu gaixoaren sindromea, taupada-markagailurik gabe.

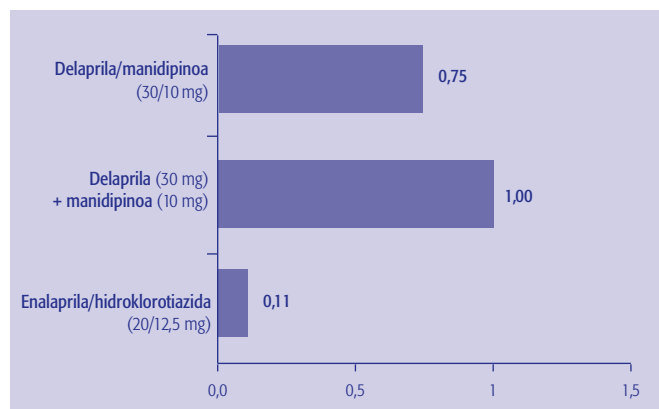
Elikagaiekiko eta botikekiko interakzioak^{1,2}

- **Tentsioa jaitea areagotu dezaketen interakzioak:** diuretikoak eta tentsioa jaisteko agenteak, alkohola, depresioaren kontrako triziklikoak, psikosiaren kontrakoak, anestesikoak eta pomelozukua.
- **Tentsioa jaitea murriztu dezaketen interakzioak:** sodio kloruroa, sinpatikomimetikoak, antiinflamatorio ez-esteroideoak eta azido-kontrakoak.
- **Beste zenbait:** potasioa eta diuretiko potasio-aurrezleak (hiperpotasemia-arriskua), heparina (hiperpotasemia-arriskua areagotzen du), litioa (litio-kontzentrazioa areagotzea eragin dezake), alopurinol, prokainamida, zitostatikoak, agente immunosupresoreak, kortikosteroide sistemikoak (erreakzio hematologikoak izateko arriskua handitu dezakete), hipogluzemia areagotzen duten farmakoak (hipogluzemia-eragina areagotzeko arriskua), CYP3A4aren inhibitzaileak, induktoreak eta substratuak eta digoxina (digoxina-kontzentrazioa areagotzea).

Talde berezietan nola erabili^{1,2}

- **Adinekoak:** dosia doitu egin behar da, giltzurrunen funtzioa endekatuta egon daitekeelako eta prozesu metabolikoak motelduta egon daitezkeelako. Ez dago esperientzia klinikorik 75 urtetik gorakoekin.
- **Giltzurrun-gutxiegitasuna:** dosia doitu egin behar da kreatinina serikoaren kontzentrazioa > 3 mg/dl duten pazienteetan.
- **Gibel-gutxiegitasuna:** dosia doitu egin behar da, aldi berean duen gaitzaren larritasunaren arabera.
- **Galaktosarekiko intolerantzia hereditarioa, Lapp laktasaren urritasuna, edo glukosaren edo galaktosaren malabsortzioa duten pazienteetan:** laktosa monohidratoa du.

KOSTUA (€) / EGUN



TERAPEUTIKAN DUEN KOKAPENA

Gaur egun, paziente hipertentsio askok hipertentsioaren kontrako farmako bat baino gehiago behar dute tentsio arterialaren helburu diren zenbakietara heltzeko. Hipertentsioaren kontrako farmakoetan aztertu diren konbinazioetatik zein hautatu profesionalak erabakiko du, botiken ezaugarri farmakologikoak eta kontrako eraginaren profila kontuan hartuta.

Farmako-konbinazio bat behar duten paziente hipertentsio gehienentzat, AEBl baten eta diuretiko baten arteko konbinazioa da aproposena⁶. Dosi finkoko konbinazio bat aukeratu nahi bada, merkatuan badaude enalapirila eta diuretikoak konbinatuta dauzkaten botikak. Dihidropiridinak diuretiko tiazidikoaren ordezkari aukera eraginkorra dira, 60 urtetik gorako pazienteetan hipertentsio sistolikoa bakartua tratatzeko⁷. Amlodipino eta enalapirila dira ebidentzia gehien erakutsi dutenak; kaltzio-kanalen antagonista da lehena, eta AEBl, bigarrena.

Delapril/manidipino bikoteari esker morbiditate eta heriotza-tasa kardiobaskularri dagokienez lortzen den tentsio arterialaren murrizketak nolako garrantzi kliniko duen zehazteke dago oraindik.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE DELAPRIL/MANIDIPINO» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.net>