



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Nueva asociación	<b>DELAPRIL/MANIDIPINO</b>
------------------	----------------------------

Nombre comercial y presentaciones	▲ VIVACE® (Chiesi España, S.A.) 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
Grupo terapéutico	C09BB (IECA y antagonista del calcio dihidropiridínico)

### INDICACIONES APROBADAS<sup>1,2</sup>

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

### CONTRAINDICACIONES<sup>1,2</sup>

- Angioedema hereditario, angioedema 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.
- Uso en niños y adolescentes (<18 años).

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>

Asociación de delapril, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, y manidipino, antagonista del calcio dihidropiridínico con actividad hipotensora de larga duración y propiedades nefroprotectoras. La asociación de estos principios activos mediante mecanismos de acción complementarios produce un efecto hipotensor sinérgico que reduce la presión arterial en mayor medida que con los componentes por separado.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1,2</sup>

La administración simultánea de delapril y manidipino no produjo ninguna interferencia mutua sobre las características farmacocinéticas de los componentes individuales. No se observó acumulación de los dos principios activos tras la administración repetida de la asociación.

#### Delapril

Tras su 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 delapril se reduce ligeramente por la presencia de comida en

el tubo digestivo. Delapril y MI se unen a las proteínas séricas humanas en más del 95%. Aproximadamente un 60% del producto se elimina en la orina a las 24 horas, principalmente en forma de metabolitos MI y MIII. La excreción en heces es complementaria a la de orina.

### **Manidipino**

El manidipino muestra una concentración plasmática máxima a las 2-3,5 horas después de la administración oral, experimentando efecto de primer paso. La unión a proteínas plasmáticas es del 99%. El producto se distribuye ampliamente por los tejidos y se metaboliza de forma extensa, sobre todo en el hígado. La eliminación se realiza principalmente a través de las heces (63%) y, en menor proporción, de la orina (31%). La absorción del manidipino aumenta en presencia de comida en el tubo digestivo.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1,2</sup>**

La posología habitual es un comprimido (delapril 30 mg/manidipino 10 mg) una vez al día, por vía oral. El comprimido debe tragarse entero, con una cantidad suficiente de agua, por la mañana después del desayuno.

Se recomienda realizar el ajuste de la dosis con los componentes individuales (delapril 30 mg y manidipino 10 mg). Si es clínicamente aceptable, puede considerarse un cambio directo de la monoterapia con delapril o manidipino a la asociación a dosis fijas.

### **EFICACIA CLÍNICA<sup>1-5</sup>**

Existen tres ensayos clínicos<sup>3-5</sup> 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 ( $\leq 1$  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 cardíaca, tanto en el tratamiento de corta como en el de larga duración<sup>1,2</sup>.

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

## **SEGURIDAD**

### **Reacciones adversas**

Las reacciones adversas de delapril/manidipino concuerdan con las conocidas para sus componentes o su clase terapéutica correspondiente.

Aproximadamente un 10% de los pacientes tratados con delapril/manidipino experimentaron reacciones adversas durante los estudios clínicos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ( $>1\%$ ) fueron tos, edema y cefalea<sup>1,2</sup>.

En los estudios clínicos publicados, no hubo diferencias estadísticamente significativas en temas de seguridad entre delapril/manidipino y los comparadores<sup>3-5</sup>.

### **Precauciones de uso<sup>1,2</sup>**

- Hipotensión sintomática.
- Pacientes con hipertensión renovascular.
- Reacciones anafilácticas durante la desensibilización a himenópteros.
- Reacciones anafilácticas durante la aféresis de proteínas de baja densidad.
- Diferencias étnicas: la combinación a dosis fijas de delapril/manidipino podría ser menos eficaz en disminuir la presión arterial en población hipertensa de raza negra respecto a otras razas.
- Proteinuria.
- Pacientes en diálisis: posibles reacciones del tipo anafiláctico 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.
- Pacientes con cardiopatía: 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.

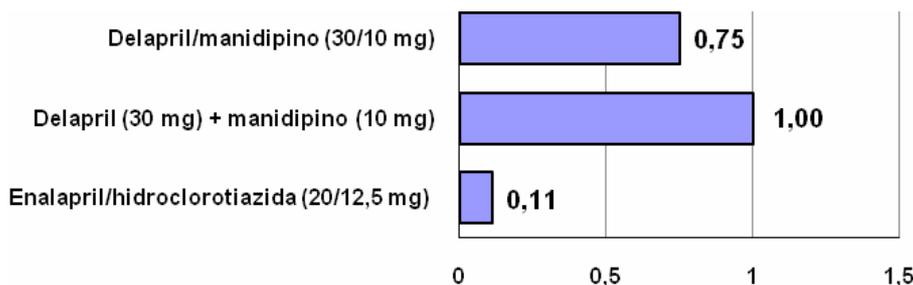
#### Interacciones con alimentos y medicamentos<sup>1,2</sup>

- **Alimentos y medicamentos que pueden aumentar el efecto hipotensor:**
  - o Diuréticos y agentes hipotensores
  - o Alcohol: puede potenciar su efecto hipotensor
  - o Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, anestésicos
  - o Zumo de pomelo
- **Alimentos y medicamentos que pueden reducir el efecto hipotensor:**
  - o Cloruro sódico
  - o Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
  - o Simpaticomiméticos
  - o Antiácidos
- **Otros:**
  - o Potasio y diuréticos ahorradores de potasio: riesgo de hiperpotasemia.
  - o Heparina: aumento del riesgo de hiperpotasemia.
  - o Litio: posible incremento de los niveles de litio en sangre y de los síntomas de toxicidad por litio.
  - o Alopurinol, procainamida, citostáticos, agentes inmunosupresores, corticosteroides sistémicos y otros medicamentos que modifican la fórmula sanguínea: aumento del riesgo de reacciones hematológicas, especialmente leucocitosis y leucopenia.
  - o Fármacos hipoglucemiantes: pueden aumentar del efecto hipoglucémico.
  - o Inhibidores de CYP3A4, inductores y sustratos.
  - o Digoxina: puede dar lugar a un aumento de los niveles de digoxina.

#### Utilización en grupos especiales<sup>1,2</sup>

- **Ancianos:** se requiere ajuste de dosis de los principios activos individuales teniendo en cuenta el posible deterioro de la función renal y el enlentecimiento de los procesos metabólicos en los pacientes ancianos. Después del ajuste de la dosis correspondiente con los componentes, puede considerarse el cambio directo a medio comprimido de la asociación a dosis fijas. No se dispone de experiencia clínica con pacientes de más de 75 años de edad.
- **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 pacientes con insuficiencia hepática, en función de la gravedad del trastorno concomitante.
- **Niños:** la asociación a dosis fijas de delapril/manidipino está contraindicada en niños y adolescentes. No se dispone de experiencia suficiente en esta población de pacientes.
- **Embarazo:** el tratamiento con IECA no debe ser iniciado durante el embarazo. La combinación de dosis fijas de delapril/manidipino no debe utilizarse en pacientes embarazadas.
- **Pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa:** contiene lactosa monohidrato.

#### COSTE (€)/ DÍA



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

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 IECA<sup>6</sup>. 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 años<sup>7</sup>. 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.

## CONCLUSIONES

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, en pacientes con hipertensión esencial leve-moderada ( $\leq 1$  año), que 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. 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.

**FRASE RESUMEN: ¡Sin más! Otra asociación para el amplio mercado antihipertensivo.**

**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO”**

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Vivace® (Chiesi España, S.A.). Disponible en: <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: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67562&formato=pdf&formulario=FICHAS> [Consultado: 04/11/2010].
3. Kohlmann O Jr, Roca-Cusachs A, Laurent S, Schmieder RE, Wenzel RR, Fogari R. Fixed-dose manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Adv Ther. 2009 Mar;26(3):313-24.

4. Roca-Cusachs A, Schmieder RE, Triposkiadis F, Wenzel RR, Laurent S, Kohlmann O et al. Efficacy of manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide fixed combinations in patients with hypertension and diabetes. J Hypertens. 2008 Apr;26(4):813-8.
5. Mugellini A, Dobovisek J, Planinc D, Cremonesi G, Fogari R. 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 Sep;26(9):1419-26.
6. Actualización de la guía de práctica clínica sobre hipertensión: recomendaciones para el tratamiento. Información farmacoterapéutica de la comarca (Infac). 2008; 16 (7). Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es> [Consultado: 26/01/2011].
7. Rotaeché del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Gea L, Gorroñoigoitia Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Mariñelarena Mañeru E, Mozo Avellaned C, Ruiz de Velasco Artaza E, Torcal Laguna J. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008.

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

*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.*

#### COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Oloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.