



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

OLMESARTÁN/AMLODIPINO

Nombre comercial y presentaciones: ▲ BALZAK® (Menarini); ▲ CAPENON® (Pfizer);
▲ SEVIKAR® (Daiichi Sankyo)
Olmesartán 20 mg/Amlodipino 5 mg, 28 comprimidos
recubiertos con película (27,91 €)
Olmesartán 40 mg/Amlodipino 5 mg, 28 comprimidos
recubiertos con película (36,28 €)
Olmesartán 40 mg/Amlodipino 10 mg, 28 comprimidos
recubiertos con película (39,96 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica
Fecha de evaluación: Abril 2011
Fecha de comercialización: Junio 2009
Procedimiento de autorización: Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de la hipertensión esencial.

La asociación a dosis fijas de olmesartán/amlodipino (OLM/AM) está indicada en pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con olmesartán o amlodipino en monoterapia.

Contraindicaciones¹

- Segundo y tercer trimestres de embarazo.
- Lactancia.
- Insuficiencia hepática grave y obstrucción biliar.
- Shock cardiogénico.
- Infarto de miocardio agudo (en las 4 primeras semanas).
- Angina de pecho inestable.

FARMACOCINÉTICA¹

Tras la administración oral de la asociación OLM/AM, las concentraciones plasmáticas máximas de olmesartán y amlodipino se alcanzan a las 1,5-2 h y 6-8 h, respectivamente. La tasa y extensión de la absorción de OLM/AM son equivalentes a la biodisponibilidad de amlodipino y olmesartán cuando se administran en comprimidos individuales.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosificación recomendada de la asociación OLM/AM es de 1 comprimido al día. El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día. Se puede tomar con o sin alimentos.

Se recomienda la titulación gradual de los componentes individuales, antes de cambiar a la asociación a dosis fija. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a la asociación a dosis fija.

EFICACIA CLÍNICA

El antagonista del calcio amlodipino es un antihipertensivo que ha demostrado ser eficaz, en términos de morbimortalidad, en ensayos clínicos aleatorizados^{2,3}. Por el contrario, el ARA II olmesartán no dispone de estudios a largo plazo en los que haya demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Además, por el momento, la asociación OLM/AM no ha demostrado ser equivalente en términos de morbimortalidad a otras asociaciones de fármacos antihipertensivos que podrían considerarse de primera utilización como son la asociación a dosis fijas de un antagonista del calcio/IECA o la de un diurético/IECA, ya que no hay estudios comparativos. Tampoco se ha comparado con otras asociaciones disponibles en el mercado como son la asociación antagonista del calcio/ARA II o la asociación diurético/ARA II.

La documentación de la eficacia de la asociación a dosis fijas OLM/AM, se basa en un estudio controlado con placebo⁴ y en dos estudios frente a uno de los componentes de la asociación por separado^{5,6}, de 8 semanas de duración. En todos ellos la variable principal del estudio fue la reducción de la PAD, variable subrogada que está orientada a la enfermedad y no al paciente. Por otra parte, en un estudio farmacocinético se ha determinado la bioequivalencia de la administración de la asociación a dosis fijas y la de los componentes en monoterapia administrados conjuntamente⁷.

Estudio controlado con placebo, frente a los componentes en monoterapia⁴

Se trata de un estudio aleatorizado (1.940 pacientes con hipertensión de estadio 1 a 3; 79,3% de ellos con hipertensión estadio 2), doble ciego, factorial (diseño que permite comparar las distintas asociaciones a dosis fijas frente a sus componentes en monoterapia) y multicéntrico controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir durante 8 semanas olmesartán (10, 20 o 40 mg), amlodipino (5 o 10 mg), las posibles combinaciones de éstos o placebo (12 grupos en total). La variable principal fue el cambio en la media de PAD desde el nivel basal. Se observaron diferencias significativas en la variación de la media de la PAD (y de la PAS, variable secundaria) con las combinaciones OLM/AM frente a las dosis de olmesartán y de amlodipino en monoterapia. Las reducciones de los valores de PA fueron dosis dependientes.

Estudios frente a uno de los componentes por separado^{5,6}

Se trata de dos estudios multicéntricos, aleatorizados y doble ciego en los que participaron **pacientes no respondedores con monoterapia**. El objetivo de los estudios fue determinar la eficacia en términos de reducción de la PAD de las asociaciones OLM/AM en comparación con la monoterapia con amlodipino o con olmesartán.

En el primer estudio⁵ se aleatorizaron 538 pacientes que no habían respondido al tratamiento previo con olmesartán 20 mg durante 8 semanas. Se comparó la combinación OLM/AM (20/5 mg) y OLM/AM (20/10 mg; asociación no comercializada) frente a la monoterapia con olmesartán 20 mg, durante otras 8 semanas. La variable principal fue la reducción de la PAD. Se observó una reducción significativa de la PAD con OLM/AM (20/5 mg) y (20/10 mg) en comparación con olmesartán 20 mg.

En el segundo estudio⁶ se aleatorizaron 755 pacientes que no habían respondido al tratamiento previo con amlodipino 5 mg durante 8 semanas. Se comparó la combinación OLM/AM (10/5 mg), OLM/AM (20/5 mg) u OLM/AM (40/5 mg) frente a la monoterapia con amlodipino 5 mg, durante otras 8 semanas. La variable principal fue la reducción de la PAD durante este periodo. Se observó una reducción significativa de la PAD con OLM/AM (10/5 mg), (20/5 mg) y (40/5 mg) en comparación con amlodipino 5 mg.

SEGURIDAD^{1,4}

► Reacciones adversas¹

La seguridad de la asociación OLM/AM se ha investigado en ensayos clínicos controlados en cerca de 3.000 pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (1-10%) fueron: mareo, cefalea, edema, edema periférico, edema con fovea y fatiga¹.

► **Advertencias y precauciones especiales de uso¹**

- **Pacientes con hipovolemia y/o depleción de sodio:** puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos.
- **Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente,** incluyendo estenosis de la arteria renal: el tratamiento con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, tales como ARA II, se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda.
- **Hipertensión renovascular:** el riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis unilateral en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- **Hiperkalemia:** se recomienda una monitorización de los niveles séricos de potasio en los pacientes de riesgo.
- **Estenosis valvular aórtica o mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva:** especial precaución.
- **Aldosteronismo primario:** no se recomienda el uso de la asociación OLM/AM en dichos pacientes.

► **Interacciones¹**

- **Interacciones ligadas a olmesartán:** litio, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, AINE (incluyendo selectivos de la COX y no selectivos y ácido acetilsalicílico (>3 g/día)).
- **Interacciones ligadas a amlodipino:** inhibidores CYP3A4 que aumentan la concentración de amlodipino: diltiazem, ketoconazol, itraconazol y ritonavir. Inductores CYP3A4 que pueden disminuir la concentración de amlodipino: anticonvulsivantes, rifampicina e *Hypericum perforatum*.

► **Utilización en grupos especiales¹**

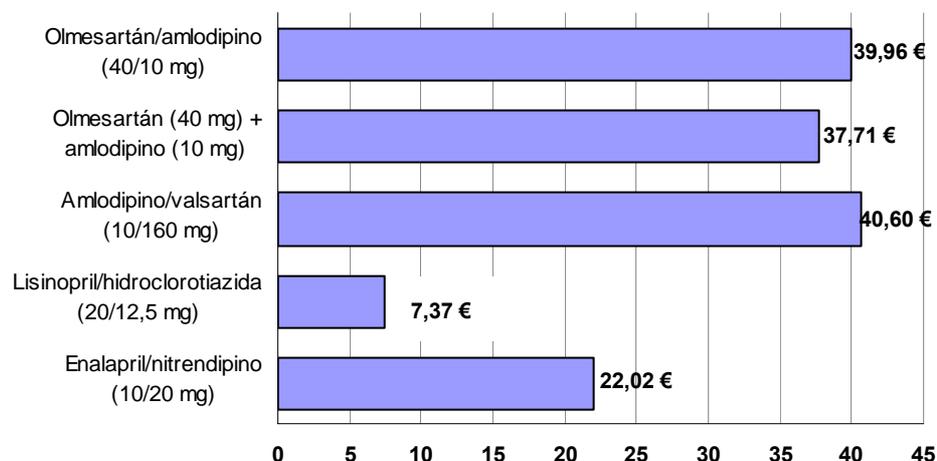
- **Insuficiencia renal y trasplante de riñón:** se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal. La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada es de 20 mg de olmesartán. No se recomienda el uso de la asociación OLM/AM en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min). No se dispone de experiencia en pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (aclaramiento de creatinina <12 ml/min).
- **Insuficiencia hepática:** la exposición a amlodipino y olmesartán es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En insuficiencia moderada, se recomienda empezar con dosis de 10 mg/día de olmesartán sin superar los 20 mg/día. No se dispone de experiencia con olmesartán en insuficiencia hepática grave.
- **Pacientes de edad avanzada:** generalmente no se requiere un ajuste de la dosis. Si es necesario aumentar hasta la dosis máxima diaria de 40 mg de olmesartán, se debe controlar minuciosamente la presión arterial.
- **Niños y adolescentes:** no se recomienda su uso debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.
- **Embarazo:** como precaución, no utilizar durante el primer trimestre del embarazo. Si se confirma el embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con OLM/AM lo antes posible (ver contraindicaciones).
- **Lactancia:** se desconoce si olmesartán 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.

PAUTA

La administración de asociaciones a dosis fijas de fármacos antihipertensivos en un comprimido facilita la toma frente a la administración de cada principio activo por separado⁸⁻¹⁰.

COSTE

COSTE / 28 días (€)



* Las asociaciones a dosis fijas de fármacos antihipertensivos no son de aportación reducida, lo que influye en el coste del tratamiento para el paciente.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Para alcanzar reducciones de PA por debajo de 140/90 mmHg se precisa, en muchas ocasiones, la asociación de dos o más fármacos. La elección de la combinación de fármacos antihipertensivos, respaldados por estudios de morbimortalidad, se deberá realizar teniendo en cuenta sus características farmacológicas, el perfil de efectos adversos así como la comorbilidad y características del paciente^{9,10}. Distintas guías de práctica clínica recomiendan, para la mayor parte de pacientes que requieren una asociación, aquellas que incluyen antihipertensivos de primera línea como son la asociación de un diurético y un IECA o la de un calcioantagonista junto con un IECA^{9,10}, asociaciones que cuentan con estudios de morbimortalidad en distintas poblaciones y con diferentes patologías asociadas.

El antagonista del calcio amlodipino es un antihipertensivo con beneficios demostrados en ensayos clínicos aleatorizados con resultados de morbimortalidad. Por el contrario, los ARA II no son fármacos de primera línea en casos de hipertensión no complicada aunque pueden utilizarse como alternativa a los IECA en caso de intolerancia⁹. Además, a diferencia de otros ARA II, olmesartán no ha demostrado en ensayos clínicos a largo plazo la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, por lo que no puede considerarse un antihipertensivo de primera elección. En los estudios ROADMAP y ORIENT realizados en pacientes diabéticos se observó mayor mortalidad por causa cardiovascular en los pacientes tratados con olmesartán que en los tratados con placebo¹¹. La FDA tras revisar ambos estudios concluye que los beneficios de olmesartán superan los riesgos siempre que se utilice en las condiciones autorizadas¹².

La asociación a dosis fija de OLM/AM no supone un avance terapéutico frente a otras asociaciones de fármacos antihipertensivos ya disponibles ya que, por un lado, el olmesartán no es un antihipertensivo de primera línea (no dispone de ensayos clínicos de morbimortalidad) y además no existen comparaciones disponibles con otras asociaciones de antihipertensivos que se pueden considerar de elección.

RESUMEN:

La asociación a dosis fijas de OLM/AM ha sido autorizada para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino u olmesartán en monoterapia.

Eficacia: olmesartán no es un antihipertensivo de elección ya que no ha mostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular. No se dispone de estudios comparativos de OLM/AM frente a otras combinaciones de antihipertensivos que se consideran de elección como son la asociación a dosis fijas de un antagonista del calcio/IECA o la de un diurético/IECA. Tampoco se ha comparado con otras asociaciones disponibles en el mercado, como son la asociación antagonista del calcio/ARA II o la asociación diurético/ARA II.

Seguridad: las reacciones adversas más frecuentes fueron: mareo, cefalea, edema, edema periférico, edema con fovea y fatiga.

Pauta: la administración de OLM/AM en un comprimido a dosis fijas facilita la toma frente a la administración de cada principio activo por separado.

La asociación a dosis fija de OLM/AM no supone un avance terapéutico frente a otras asociaciones de fármacos antihipertensivos ya disponibles ya que, por un lado, el olmesartán no es un antihipertensivo de primera línea (no dispone de ensayos clínicos de morbimortalidad) y además no existen comparaciones disponibles con otras asociaciones de antihipertensivos que se pueden considerar de elección como IECA/diurético o IECA/calcio-antagonista.

FRASE RESUMEN.

Asociaciones de fármacos antihipertensivos sí, pero con principios activos de elección (👎 olmesartán, 👍 amlodipino).

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Fichas técnicas de BALZAK®, CAPENON®, SEVIKAR®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet.2005;366(9489):895-906.
3. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004;363(9426):2022-31.

4. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The Combination of Olmesartan Medoxomil and Amlodipine Besylate in Controlling High Blood Pressure: COACH, a randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 8-Week Factorial Efficacy and Safety Study. *Clin Ther.* 2008;30:587-604.
5. Barrios V, Brommer P, Haag U, Calderón A, Escobar C. Olmesartan medoxomil plus amlodipine increases efficacy in patients with moderate-to-severe hypertension after monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(7):427-39.
6. Volpe M, Brommer P, Haag U, Miele C. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(1):11-25.
7. Rohatagi S, Lee J, Shenouda M, Haworth S, Bathala MS, Allison M, Rubets I, Heyrman R, Noveck R, Salazar D. Pharmacokinetics of Amlodipine and Olmesartan After Administration of Amlodipine Besylate and Olmesartan Medoxomil in Separate Dosage Forms and as a Fixed-Dose Combination. *Journal of Clinical Pharmacology.* 2008;48:1309-1322.
8. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *Am J Med.* 2007;120:713-19.
9. Rotaeche R, Aguirrezabala J, Balagué L, Gorroñogoitia A, Idarreta I, Mariñelarena E, et al. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkpubl02/es/contenidos/informacion/osk_publicaciones/es_publici/adjuntos/primaria/hipertension_Arterial.pdf
10. 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: 2560-72. [Consultado: 20 de noviembre de 2009]. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>.
11. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Benicar (olmesartan) and cardiovascular events [6/11/2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm215222.htm>
12. FDA Drug Safety Communication: Safety Review Update of Benicar (olmesartan) and cardiovascular events [4/14/2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm>

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 y Consumo.
- 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; HUA - 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. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.