

## AMLODIPINO Y VALSARTÁN EN ASOCIACIÓN

**Martínez Sesmero, J. M. S.º de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.  
Tirado Peláez, M. J. S.º de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Albacete.**

*Una parte de los pacientes con hipertensión requieren tratamiento combinado con más de un medicamento para alcanzar el control de la tensión arterial. Se recomienda utilizar la asociación de antihipertensivos como alternativa a la monoterapia en caso de ineficacia o intolerancia. Amlodipino/valsartán es una nueva asociación a dosis fijas de un calcio antagonista y un ARA-II que ha sido autorizada para el tratamiento de la hipertensión esencial.*

### INDICACIONES

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

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El componente amlodipino inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de este fármaco se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Tras la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos. Este fármaco se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

El componente valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardíaca. Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis.

Después de la administración oral de amlodipino y valsartán juntos se alcanzan las concentraciones plasmáticas de valsartán y amlodipino en 3 y 6-8 horas, respectivamente. La tasa y la extensión de la absorción son equivalentes a la biodisponibilidad de valsartán y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales<sup>1</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

Se ha publicado un ensayo clínico doble ciego con 130 pacientes con hipertensión moderada de 6 semanas de duración que demostró que amlodipino 5 mg o 10 mg más valsartán 160 mg fue, al menos, tan efectivo como lisinopril 10 mg o 20 mg más hidroclorotiazida 12,5 mg en la reducción de la presión arterial (35,8 vs. 31,8 mmHg en presión sistólica; 28,6 vs. 27,6 mmHg en presión diastólica)<sup>2</sup>.

Asimismo, disponemos de dos ensayos clínicos de asignación aleatoria, doble ciego, de 8 semanas de duración. En el estudio 1 (n = 1.911) la asignación fue la siguiente (1.022 amlodipino + valsartán, 507 valsartán, 254 amlodipino, 128 placebo) y en el estudio 2 (n = 1.250) la asignación fue (419, 415, 207 y 209, respectivamente). Con la excepción de algunas combinaciones con 2,5 mg de amlodipino, estos dos ensayos demostraron que distintas combinaciones de amlodipino más valsartán eran significativamente más eficaces que la monoterapia de los componentes de forma individual (p < 0,05)<sup>3</sup>.

El mayor grado de respuesta en el estudio 1 se asoció con la dosis mayor de la terapia combinada (amlodipino 5 mg + valsartán 320 mg: 91,3%). Amlodipino 5 mg, valsartán 320 mg y placebo se asociaron con grados de respuesta 71,9%, 73,4% y 40,9%, respectivamente. En el estudio 2, las dos dosis de terapia combinada se asociaron con similares grados de respuesta (amlodipino 10 mg + valsartán 160 mg: 88,5%; amlodipino 10 mg + valsartán 320 mg: 87,5%). Amlodipino 10 mg se asoció con un grado de respuesta 86,9%; valsartán 160 y 20 mg se asociaron con grados 74,9% y 72,0%, respectivamente, y placebo se asoció con un grado de respuesta del 49,3%.

### SEGURIDAD

En los ensayos clínicos, no se observaron efectos adversos especiales de esta combinación. Presenta efectos adversos ya comunicados anteriormente con amlodipino y/o valsartán.

Con ambos principios activos, se presentan como efectos adversos frecuentes (1-10%) la aparición de edema, edema depresible, edema facial, edema periférico, fatiga, rubefacción, astenia, sofoco, nasofaringitis, gripe y cefalea.

Esta asociación está contraindicada en pacientes con: hipersensibilidad a los principios activos, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis, insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes sometidos a diálisis. Asimismo, en el segundo y tercer trimestre del embarazo<sup>1</sup>.

## POSOLOGÍA

La dosis recomendada es un comprimido al día. Los comprimidos de 5-10 mg/160 mg pueden administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con amlodipino 5-10 mg o valsartán 160 mg solos. Puede administrarse con o sin alimentos.

Se recomienda la titulación de la dosis individual con los componentes (es decir, amlodipino y valsartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fija<sup>1</sup>.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Entre las ventajas teóricas de la asociación a dosis fijas, se encuentra favorecer la adherencia al tratamiento y la comodidad en la administración. En los estudios comentados, se refieren a este posible aumento de la adherencia como

ventaja potencial. Sin embargo, también habría que tener en cuenta las desventajas de las asociaciones a dosis fijas (la reducción de la flexibilidad en la dosis, exposición a terapias que, quizá, no sean necesarias y la posibilidad de incrementar los efectos adversos).

Comparándolo con la utilización de ambos principios activos en comprimidos separados, estas presentaciones no suponen un avance terapéutico.

El único estudio comparativo de la combinación amlodipino-valsartán frente a lisinopril-hidroclorotiazida muestra una eficacia similar y una tolerabilidad inferior para la combinación evaluada.

## CONCLUSIONES

1. La asociación amlodipino/valsartán reduce la presión arterial en mayor grado que amlodipino, valsartán y placebo en monoterapia.
2. La asociación de ambos principios activos presenta el potencial de mejorar la adherencia terapéutica y aumentar la comodidad en la administración.
3. Del mismo modo, hay que tener en cuenta las posibles desventajas de las asociaciones a dosis fijas.
4. La introducción de la asociación amlodipino-valsartán no parece aportar ventajas frente a las diversas asociaciones antihipertensivas disponibles anteriormente.

## COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

**Presentaciones:** Exforge® 5mg/160mg 28 comp (41,52 €), Exforge® 10mg/160mg 28 comp (44,15 €), Copalia® 5mg/160mg 28 comp (41,52 €), Copalia® 10mg/160mg 28 comp (44,15 €), Dafiro® 5mg/160mg 28 comp (41,52 €), Dafiro® 10mg/160mg 28 comp (44,15 €), Imprida® 5mg/160mg 28 comp (41,52 €), Imprida® 10mg/160mg 28 comp (44,15 €).

**Grupo terapéutico:** C09DB antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes de los canales de calcio.

**Condiciones de dispensación:** Receta médica. Aportación normal.

### Principio Activo



Fuente: Nomenclátor Digitalis Enero 2009

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Exforge® (Novartis) e Imprida® (Lacer). [www.agemed.es](http://www.agemed.es) (visitada el 6 de abril de 2009).
2. 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 Feb; 29(2): 279-89.
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 valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. Clin Ther. 2007 Apr; 29(4): 563-80.

## Comité de Redacción:

Aroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

## Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000