

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN**

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	DELAPRIL / MANIDIPINO
Nombre comercial y presentaciones	▲ VIVACE® (Chiesi España, S.A.) 30 mg/10 mg comprimidos (21,07 €)
Excipiente de declaración obligatoria	Lactosa
Grupo terapéutico	C09BB: IECA con bloqueantes de canales de calcio
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Procedimiento de reconocimiento mutuo
Fecha de comercialización	Febrero 2010
Fecha de evaluación	Febrero 2011

INDICACIONES^{1,2}

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

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

Delapril/manidipino es una asociación de delapril, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), y manidipino, un 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.

FARMACOCINÉTICA¹

Delapril

Delapril se metaboliza en las formas activas de diácido de delapril (MI), metabolito principal, y diácido de 5-hidroxi-delapril (MIII); tras su absorción en el tubo digestivo. La tasa de absorción de delapril se ve ligeramente reducida 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

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.

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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN^{1,2}

La posología habitual es delapril 30 mg/ manidipino 10 mg (un comprimido) 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 combinación a dosis fijas.

EFICACIA CLÍNICA¹⁻⁵

Existen 3 ensayos clínicos^{3,4,5} publicados, aleatorizados, dobles ciegos, controlados frente losartan/hidroclorotiazida y enalapril/hidroclorotiazida; donde se valora, como variable primaria de eficacia, el efecto antihipertensivo de delapril/manidipino 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 principales de eficacia valoraron el cambio respecto a la situación basal en: PAS y/o PAD y la PAS media de 24h. Los 3 estudios mostraron una eficacia similar de delapril/manidipino frente a los comparadores.

Según datos de ficha técnica, en ensayos clínicos, 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 la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) (-16/-10 mmHg).^{1,2}

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}

No se dispone de experiencia clínica con pacientes de más de 75 años de edad.

No se ha investigado el efecto de la asociación de delapril y manidipino en la morbilidad y mortalidad.

SEGURIDAD¹⁻⁵

► 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%) son tos, edema y cefalea^{1,2}.

En los estudios clínicos publicados, aleatorizados, doble ciegos, controlados frente fármaco activo no hubo diferencias, estadísticamente significativas, en temas de seguridad entre delapril/manidipino y los comparadores^{3,4,5}.

► Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a IECAs, antagonista del calcio tipo dihidropiridinas o a alguno de los excipientes.
- 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 trimestre del embarazo.
- Uso en niños y adolescentes (< 18 años).

► Precauciones

- 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 si lo comparamos con 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.

► Utilización en grupos especiales

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.

Lactancia: no hay información del uso de esta combinación de principios activos durante la lactancia. Delapril/manidipino no está recomendado y es preferible el uso de tratamientos alternativos.

Población pediátrica: la combinación a dosis fijas de delapril/manidipino está contraindicada en niños y adolescentes. No se dispone de experiencia suficiente en esta población de pacientes.

Pacientes de edad avanzada: 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.

Insuficiencia hepática: se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática, en función de la gravedad del trastorno concomitante.

Insuficiencia renal: se requieren ajuste de dosis en pacientes con concentraciones de creatinina sérica > 3 mg/dl.

► Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Dado que puede producirse mareo como consecuencia de la disminución de la presión arterial, debe advertirse a los pacientes que presten especial atención al conducir y utilizar máquinas.

► Interacciones

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

COSTE

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste diario (€)
Delapril /Manidipino 30 mg/10 mg	▲ Vivace® 30 mg/10 mg 28 comprimidos	21,07 €	1 comp /24 h	0,75 €
Enalapril/Hidroclorotizida 20 mg/12,5 mg	Enalapril/hidroclorotiazida 20mg/12,5 mg 28 comprimidos	3,18 €	1 comp /24 h	0,11 €
Delapril 30 mg + Manidipino 10 mg	Beniod® 30 mg 28 comp Manidipino 10 mg 28 comp	13,11 € 8,87 €	1 comp/24 h	0,79 €

Fuente: Nomenclator Digitales. Instituto Gestión Sanitaria. Abril 2011.

LUGAR EN LA 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.⁶ Si se quiere optar por una combinación 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 HTA sistólica aislada en mayores de 60 años.⁷ Amlodipino y 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 (PA) obtenida con delapril/manidipino en términos de morbilidad y mortalidad cardiovascular está por determinar.

CONCLUSIONES

- Delapril/Manidipino es una combinación de fármacos a dosis fija con la misma indicación que sus componentes.
- Ninguno de los fármacos incluidos en la combinación son considerados de primera línea.
- No existen evidencias de superioridad de la combinación a dosis fijas frente al fármaco comparador para la indicación autorizada.
- No se ha investigado el efecto de la asociación de delapril y manidipino en la morbilidad y mortalidad
- Los efectos adversos más frecuentes son tos, edema y cefalea.

FRASE RESUMEN: “La asociación de un diurético más IECA es la más indicada en aquellos pacientes que requieren más de un fármaco para el control de la tensión arterial”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.



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.

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, País Vasco y Navarra.

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.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Cristina Carcas, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. Gonzalo Casañal, Médico EAP, Sector Calatayud. M^a Concepción Celaya, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Florencio García, Director del Área de Continuidad Asistencial, SALUD. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. María Juyol, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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].

2. 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].
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 en diciembre 2009)
7. Rotaeche del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Gea L, Gorroñoigoitia Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Mariñelarena Mañeru E, Mozo Avellaneda C, Ruiz de Velasco Artaza E, Torcal Laguna J. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008.
