

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA
Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

AMLODIPINO / TELMISARTAN

INTRODUCCIÓN

TELMISARTAN (TE) /AMLODIPINO (AM) es otra asociación a dosis fijas (ADF) de dos antihipertensivos con mecanismos de acción complementarios: un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II), en esta ocasión TE, y un antagonista del calcio (ACA), de nuevo AM. Por ahora sólo se han comercializado 2 de las 4 presentaciones autorizadas, las que contienen la máxima dosis de TE (TE80 mg).

INDICACIONES¹

La ADF de TE y AM (T/A) está indicada para el tratamiento de la hipertensión esencial en adultos (≥18 años), cuando la presión arterial (PA) no puede controlarse adecuadamente con AM sólo –terapia de combinación–, o cuando ya se recibe AM y TE por separado a las mismas dosis que la T/A –terapia sustitutiva–.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada de la T/A es de 1 comprimido al día administrado con o sin alimentos y acompañado de un poco de líquido. La dosis máxima es T80/A10.

Para los pacientes no controlados con AM se recomienda titular la dosis con cada componente antes de administrar las T/A, aunque se puede optar por ellas directamente si se considera clínicamente adecuado. Además, las dosis altas de la T/A pueden emplearse también como alternativa en caso de mal control con las dosis bajas de la T/A.

La ausencia en el mercado de las T/A con TE40 condiciona ambos esquemas de tratamiento. Así, en los pacientes que no responden a AM se favorece el sobretatamiento con TE80. Mientras que el escalado de dosis con las T/A se limita a los pacientes no controlados con T80/A5.

Para los pacientes ya tratados con dosis concretas de AM y TE, se empleará la T/A con esas mismas dosis.

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con edad avanzada o con insuficiencia renal leve-moderada. Sin embargo, en aquellos con insuficiencia hepática leve-moderada se debe administrar con precaución, ajustando la dosis de TE a 40mg, por lo que no se pueden emplear las T/A comercializadas en estos pacientes.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

TE y AM son vasodilatadores periféricos y disminuyen la PA rebajando la resistencia vascular periférica. TE es un ARA II que actúa selectivamente sobre el receptor AT1. Mientras que AM es un inhibidor del flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el músculo, que produce relajación directa del músculo liso vascular.

La exposición sistémica de AM no se ve afectada por la administración concomitante de TE y viceversa.

TE alcanza la C_{max} en 0,5-1 h. Su biodisponibilidad absoluta es del 50% y se ve afectada por las comidas pero sin relevancia clínica. Se une >99% a las proteínas plasmáticas, eliminándose por vía biliar-fecal básicamente inalterado. Su vida media de eliminación es de 24 h. AM, por su parte, alcanza la C_{max} en 6-12 horas, con una biodisponibilidad entre el 64-80%. Se une >97% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza extensamente (90%) en el hígado. Se elimina por orina (60%) con una vida media de 50 h.

EFICACIA CLÍNICA¹

El programa clínico para la evaluación de la eficacia de las T/A incluyó 3 ensayos principales²⁻⁵, cuyo criterio principal de eficacia fue el cambio respecto al valor basal en la variable PA diastólica en sedestación tras 20-30 h de la toma del medicamento (PAD-valle), a las 8 semanas de tratamiento. Como criterios secundarios se emplearon el cambio en la PA sistólica (PAS-valle), los pacientes respondedores (PAD-valle <90mmHg o descenso>10) o el % de pacientes controlados (PAS/PAD<140/90).

El primer ensayo evaluó la eficacia antihipertensiva de 3 T/A para establecer las dosis óptimas en pacientes con Hipertensión Arterial (HA) de grado 1 y 2 (JNC 7 (PAD≥95 y ≤119; o grados 1, 2, y 3 (leve a grave) según la Guía SEH/SEC 2007)⁴. Fue un ensayo multicéntrico, doble ciego,

paralelo y factorial (4x4), en el que 1.461 pacientes se aleatorizaron en 16 grupos con AM 2,5, 5 y 10 mg o placebo (PLA) de AM y/o TE 20, 40, 80 mg o PLA de TE. Al final del ensayo, las T/A lograron mayores reducciones medias de la PAD-valle que TE y AM. La más acusada fue compartida por T40/A10 y T80/A10 (-19,6), mientras que la de AM10 fue comparable a la de T40/A5 y T80/A5. En cualquier caso, el cambio medio ajustado en la PAS-valle y la PAD-valle de las T/A fue significativamente mayor que el de las monoterapias respectivas:

Ens.	Tto (n ¹)	PAD –valle-		PAS aj. / PAD aj. –valle-		
		Final LOCF	Desc. medio	Desc medio	T/A vs A	T/A vs T
1235.1 ²⁻⁴	PLA (46)	96,6	-5,9	-2,5 / -6,2		
	A5 (137)	89,3	-13,0	-15,4 / -13,4		
	A10 (124)	84,7	-16,5	-20,7 / -17,1		
	T40 (129)	89,1	-13,1	-14,6 / -13,4		
	T80 (132)	87,9	-13,6	-14,3 / -14,0		
	T40/A5 (141)	85,7	-16,0	-21,8 / -16,5	-6,4 / -3,1	-7,2 / -3,1
	T80/A5 (143)	84,0	-17,8	-22,1 / -18,2	-6,7 / -4,9	-7,8 / -4,2
	T40/A10(143)	82,0	-19,6	-24,7 / -20,2	-4,0 / -3,1	-10,1 / -6,8
	T80/A10(136)	81,7	-19,6	-26,4 / -20,1	-5,7 / -3,0	-12,1 / -6,1

¹ Población de análisis intención de tratar (ITT); LOCF: última observación registrada; Media aj.: media ajustada por dosis, valor de referencia según país y valor basal.

Un subgrupo de pacientes del ensayo factorial (n=562) estuvo sometido a Monitorización Ambulatoria de la PA (MAPA) con los mismos objetivos y empleando como criterio principal de valoración los cambios de la PAD de 24 h, tras esas 8 semanas⁸. Las T/A volvieron mejorar los resultados de las monoterapias rebajando mas la PAD-24 h (entre -11,0 y -14,6, las T/A y entre -5,4 y -6,9 las monoterapias). Este sub-estudio solucionó las inconsistencias del anterior, pues se apreció una diferencia aunque muy escasa entre T40/A10 y T80/A10 (-13,2 por -14,6), y se agrandaron las diferencias favorables a T40/A5 y T80/A5 frente AM10.

La evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos no consideró adecuado el diseño del ensayo factorial, ni sus resultados, para justificar la indicación de las A/T en la terapia inicial de pacientes que precisan dos o más antihipertensivos en función de su riesgo cardiovascular y cifras de PA².

Los dos ensayos restantes trataron de demostrar eficacia de las T/A como terapia de segunda línea en pacientes no respondedores a AM (PAD-valle≥90 tras 6 semanas en abierto)^{5,2,3}. El primero (TEAMSTA-5) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con AM, en el que 1097 pacientes no respondedores a AM5 recibieron AM5, AM10, T40/A5 o T80/A5⁵. El segundo ensayo, de diseño similar, los 921 pacientes no respondedores a AM10 recibieron en esta ocasión, A10, T40/A10 o T80/A10²⁻³. A las 8 semanas ambos ensayos mostraron la superioridad estadísticamente significativa de las T/A respecto a AM en la reducción de la PAS-valle y PAD-valle.

Ens.	Tto (n ¹)	PAS/PAD –valle-		PAS aj. / PAD aj. –valle-		
		Final LOCF	Desc. medio	Desc medio	T/A vs A5 (IC)	T/A vs A10 (IC)
TEAMSTA-5 ⁵	A5 (255)	144,3 / 90,7	-6,2 / -5,7	-6,2 / -5,7		
	A10 (261)	138,4 / 88,6	-10,6 / -7,9	-11,1 / -8,0		
	T40/A5 (270)	136,5 / 87,5	-13,2 / -9,4	-13,6 / -9,4	-7,4 / -3,6	-2,4 / -1,4
	T80/A5 (271)	134,4 / 85,8	-14,4 / -10,6	-15,0 / -10,6	-8,8 / -4,9	-3,9 / -2,7
1235.6 ²⁻³	A10 (305)	140,2 / 89,5	-6,6 / -6,1	-7,4 / -6,5		
	T40/A10(306)	137,3 / 86,6	-10,8 / -8,8	-11,1 / -9,2		-3,7 / -2,8
	T80/A10(310)	136,7 / 86,7	-10,7 / -8,9	-11,3 / -9,3		-3,9 / -2,8

¹ Población de análisis intención de tratar (ITT); LOCF: última observación registrada; Media aj.: media ajustada por dosis, valor de referencia según país y valor basal.

Cada uno de estos dos ensayos contó con una fase de extensión de 6 meses en la que los pacientes seleccionados recibieron, en abierto, T40/A5, titulado hasta T80/A5⁶ y T40/A10 hasta T80/A10⁷, y otros antihipertensivos si se precisara. Ambos confirmaron la acción sostenida en el tiempo de las T/A.

EFFECTOS ADVERSOS¹

La incidencia de reacciones adversas en los ensayos con T/A fue baja (12,7%).

Las más frecuentes fueron: edema periférico y mareo. La ocurrencia del primero con las T/A fue menor en general que con AM. No obstante, en el ensayo factorial, las diferencias entre AM10 y T80/A10 no fueron significativas (23 casos (17,8%) AM10 vs 16 (11,3%) T80/A10)^{2,4}, mientras que en el de no respondedores a A10 la incidencia fue comparable en los tres grupos de tratamiento^{2,3}.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

La T/A está contraindicada en caso de hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos o a sus excipientes. Así como en el segundo y tercer trimestre del embarazo, en insuficiencia hepática grave y en obstrucción biliar. AM está contraindicado en pacientes con hipotensión grave, shock, obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

No se recomienda el uso de T/A con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio, ni con sales de Litio.

Se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada, con insuficiencia renal grave y/o en hemodiálisis. Y también junto a inhibidores de la ciclooxigenasa en el caso de pacientes con la función renal alterada (deshidratados y ancianos).

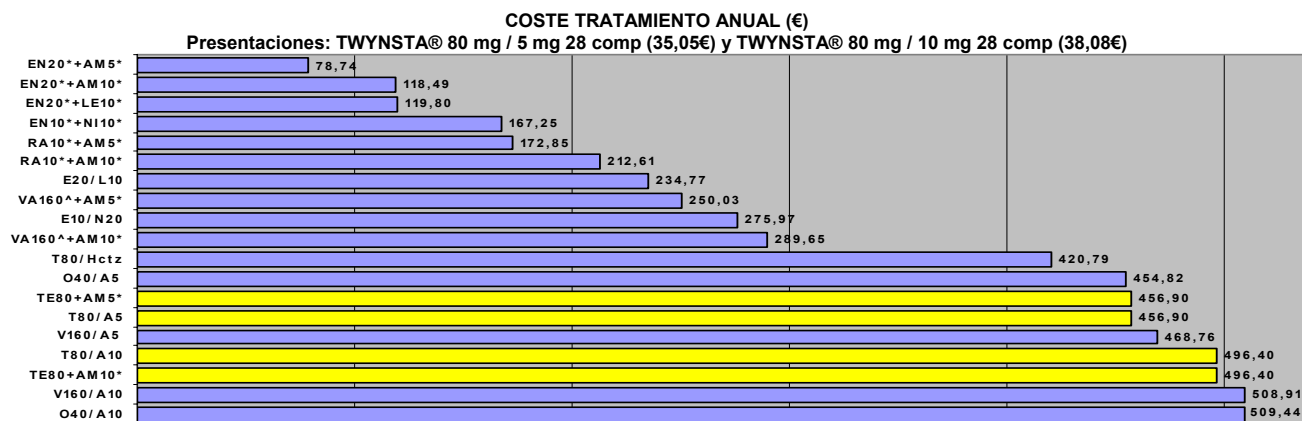
INTERACCIONES¹

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones de las T/A con otros medicamentos. Por lo que debemos tener presente, AM interacciona tanto con inhibidores como inductores de CYP3A4, que aumentan o disminuyen sus concentraciones plasmáticas. Y que TE interacciona con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio y con sales de litio aumentando, respectivamente, el riesgo de hiperpotasemia y la concentración plasmática de Litio. Además, los AINE disminuyen su efecto antihipertensivo.

Las T/A también pueden presentar interacciones farmacodinámicas que potencien su efecto sobre la PA (otros antihipertensivos o medicamentos potencialmente hipotensores como narcóticos, antidepresivos, alcohol o barbitúricos) o que disminuyan dicho efecto (corticoides por vía sistémica).

CONCLUSIONES

- La monoterapia antihipertensiva no permite alcanzar el objetivo de PA en un gran número de pacientes, de ahí que la mayoría precise más de un fármaco para lograrlo. Y en ese contexto, las ADF de fármacos simplifican el régimen terapéutico y pueden favorecer el cumplimiento⁹.
- En esta corriente, la T/A se suma a las ADF comercializadas demostrando una eficacia antihipertensiva superior a TE y AM, como era previsible. Sin embargo, esa eficacia no se ha comparado ni con otras ADF, como las que incluyen un diurético, ni con combinaciones de terapias consolidadas y más económicas como puede ser un IECA más un ACA.
- Además la eficacia de la A/T en prevención cardiovascular sólo podemos presuponerla a partir de la TE y AM individualmente.
- La A/T ofrece ventajas de tolerabilidad al favorecer una reducción significativa del edema periférico que genera AM. Pero ese beneficio no le es exclusivo y proviene de las acciones vasculares periféricas de IECA y ARA II.
- La ausencia de las T/A con TE40 puede favorecer el sobretratamiento con TE80, impide el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática y limita el escalado con las T/A.
- El uso de dos medicamentos con precio de referencia fijado puede suponer más del 50% de ahorro frente a estas nuevas ADF. Y, en ese escenario, debemos saber considerar que TE dispone ya de varias presentaciones de genérico autorizadas, aunque su salida al mercado sea una incógnita.
- Por todo lo anterior, **A/T NO APORTA VENTAJA** alguna al arsenal terapéutico existente frente a la HA.



BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica. Twynsta. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001224/WC500098190.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment Report. TWYNSTA. International Nonproprietary Name: telmisartan / amlodipine. Procedure N°. EMEA/H/C/001224. European Medicines Agency. 2010. EMA/576613/2010. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001224/WC500098193.pdf
3. Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package. LIVALO (Pitavastatin) Tablets. Company: Kowa Company Limited. Application No.: 022363 Approval Date: 08/03/2009 Disponible en URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022363s000TOC.cfm
4. Littlejohn TW, Majul CR, Olvera R, Seeber M, Kobe M, Guthrie R, Oigman W; Study Investigators. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(4):207-13.
5. Neldam S, Lang M, Jones R, On behalf of the TEAMSTA-5 Investigators. Telmisartan and Amlodipine Single-Pill Combinations vs Amlodipine Monotherapy for

Superior Blood Pressure Lowering and Improved Tolerability in Patients With Uncontrolled Hypertension: Results of the TEAMSTA-5 Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. Article first published online: 22 APR 2011 | DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00468.x

6. Nelda S, Lan M, Jone R. Long-term efficacy and safety profile of single-pill combinations of telmisartan/amlodipine in patients not controlled on amlodipine 5 MG: open-label follow-up of TEAMSTA-5. *J Hypertens* 2010; 28(Suppl A): e475-e476.
7. Neldam S, Edwards C, Jones R, Edwards C. Long-term efficacy and safety profile of single-pill combinations of telmisartan/amlodipine in patients not controlled on amlodipine 10 MG: open-label follow-up of TEAMSTA-10. *J Hypertens* 2010; 28(Suppl A): e474.
8. White WB, Littlejohn TW, Majul CR, Oigman W, Olvera R, Seeber M, Schumacher H, Mancia G. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1-2 hypertension. *Blood Press Monit* 2010; 15(4): 205-12.
9. Mancia G, De Baker G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9):1751-62

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., del Toro González, O., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a.I.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 865-11-016-9