

## Felodipino/Ramipril (DCI)



**No supone avance terapéutico:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

NUEVA ASOCIACIÓN	
DENOMINACIÓN	
Felodipino/Ramipril (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
TRIAPIN® (Aventis-Farma)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
C09BB - Inhibidores de la ECA, combinaciones: inhibidores de la ECA y bloqueantes de los canales del calcio	
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO	
Principio Activo	coste diario en euros(**)
<b>Felodipino+ramipril</b>	<b>0,89 €</b>
Felodipino	0,40 €
Ramipril	0,25 €
Nitrendipino/enalapril	0,79 €
Verapamilo/trandolapril	0,80 €

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

### RESUMEN

- La asociación de felodipino con ramipril (FE/RP) está indicada para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) en pacientes no controlados de forma adecuada con FE o RP en monoterapia.
- FE/RP ha mostrado eficacia para reducir los niveles de presión arterial, similar a la observada tras la monoterapia con de cada uno de sus componentes.
- No se dispone de ensayos clínicos comparativos de FE/RP con otras asociaciones de antihipertensivos disponibles con anterioridad; y en particular, frente a las de antagonistas del calcio con IECAs.
- En los ensayos clínicos, la asociación FE/RP fue generalmente bien tolerada en pacientes adultos con HTA.
- A la vista de las evidencias disponibles, no parece que la asociación FE/RP aporte ventajas significativas en términos de eficacia o seguridad frente a sus componentes en monoterapia, ni frente al tratamiento con otras asociaciones de antagonistas del calcio e IECAs, anteriormente disponibles.

### Clasificación



**No valorable. Información insuficiente:** La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



**Modesta mejora terapéutica:** La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



**No supone avance terapéutico:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



**Importante mejora terapéutica:** La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



**Aporta en situaciones concretas:** La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

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.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

### Centro Andaluz de Información de Medicamentos

CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4

Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

www.easp.es

## QUÉ ES

La asociación de felodipino+ramipril (FE/RP) es una nueva asociación a dosis fija, autorizada para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), está indicada en pacientes en los que no se controle adecuadamente la presión arterial (PA) con FE o RP en monoterapia (1,2). Se presenta en forma de comprimidos de liberación prolongada, siendo la dosis recomendada un comprimido (5/5 mg), una vez al día (1-3).

## CÓMO ACTÚA

Tanto FE, un antagonista del calcio vascular selectivo: como RP, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), reducen la PA actuando sobre la vasodilatación periférica (1). La asociación FE/RP parece presentar un efecto sinérgico que posiblemente sea debido a que el efecto natriurético de FE refuerza el efecto antihipertensivo de RP. Este último a su vez, inhibe la formación de angiotensina II –activadora de la entrada de calcio en la capa muscular lisa vascular-, un proceso específicamente bloqueado por FE (2).

Como consecuencia de su asociación, no se ve alterada esencialmente la farmacocinética de RP o FE, considerándose los comprimidos de FE/RP a dosis fijas como bioequivalentes a la combinación de los dos fármacos (1).

## EFICACIA

La asociación FE/RP se ha evaluado en diversos ensayos clínicos comparativos (3-8) y no comparativos (9) en el tratamiento de la HTA. De los estudios comparativos, dos se han publicado en forma de *abstract* (4,5); un ensayo es un estudio de dosificación (3); y otros tres incluyen comparaciones frente a los componentes de la asociación en monoterapia (6-8) y frente a placebo (6). En la mayoría se valoró la eficacia de FE/RP como tratamiento de segunda línea, en pacientes hipertensos no controlados (2). Cabe señalar que las dosis utilizadas en los ensayos clínicos, no siempre se corresponden con las de la asociación que se ha comercializado.

En un ensayo clínico -aleatorizado, controlado frente a placebo, a doble ciego- realizado en 20 pacientes con HTA leve o moderada, durante 4 semanas, la administración de FE/RP consiguió una reducción media de la PA superior al placebo y similar a la de los componentes en monoterapia (6). En un ensayo clínico multicéntrico -aleatorizado, a doble-ciego- realizado en 642 pacientes, el tratamiento durante 12 semanas con la asociación produjo una disminución significativa de la PA diastólica supina media (variable primaria), similar a la de sus componentes en monoterapia; y en algunos casos supe-

rior, aunque no en todos alcanzó la significación estadística (7).

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico realizado en 149 pacientes con HTA de moderada a grave, en el que se compara la asociación FE/RP frente a FE y RP en monoterapia. Al final del estudio, los resultados -registrados por automedición domiciliar de la PA- mostraron que el 71% de los tratados con FE/RP alcanzaron una PA<140/90 mm Hg; frente a un 41% con FE, y un 29% con RP. No obstante, este estudio presenta deficiencias metodológicas, como son: no estar bien definidos sus objetivos, criterios de inclusión limitados, escasa información sobre la medicación concomitante, no inclusión de controles, no se describe el cumplimiento, etc. (8).

## SEGURIDAD

En los ensayos clínicos, la asociación FE/RP ha sido generalmente bien tolerada (3,7,8). Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia a FE han sido cefalea, edema periférico y rubefacción; y, tos seca, con RP (1,3,7,9). En el ensayo clínico con mayor número de pacientes no se detectaron diferencias en el número total de reacciones adversas en los tres grupos de tratamiento (7); no obstante, en un reciente ensayo clínico, se describen menos efectos adversos en los tratados con la asociación, en relación con sus componentes por separado. Los efectos fueron generalmente leves, siendo la fatiga y el vértigo más frecuentes en el grupo tratado con RP; la cefalea y agitación en el grupo tratado con FE; y, la sensación de calor y náuseas en el grupo tratado con la asociación (8).

## OTRAS ALTERNATIVAS

Entre las recomendaciones para el tratamiento de la HTA, la utilización de IECA habitualmente no se contempla como tratamiento de

primera elección. Algunos autores señalan que podrían ser de especial utilidad en pacientes hipertensos con diabetes -especialmente con alteración renal- o con insuficiencia ventricular izquierda o de edad inferior a 55 años. De igual forma, los antagonistas del calcio no son considerados tratamiento de primera elección; si bien, algunos autores los proponen como de primera línea en pacientes mayores de 55 años o de raza negra (10,11).

Las asociaciones antihipertensivas tampoco se recomiendan como tratamiento de primera elección, sino como alternativa a la monoterapia en casos de ineficacia o intolerancia de ésta; recomendándose -en general- la inclusión de un diurético tiazídico en todos los casos, salvo que exista contraindicación. Así, la asociación de un antagonista del calcio con un IECA podría constituir un tratamiento alternativo cuando alguno de sus componentes en monoterapia fuera ineficaz (10,11). En España se encuentran disponibles otras asociaciones antihipertensivas de antagonistas del calcio+IECA, como: nitrendipino/enalapril y verapamilo/trandolapril (12).

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Al no considerarse las asociaciones de antihipertensivos como tratamiento de primera elección en el tratamiento de la HTA, sino como alternativa a la monoterapia en casos de ineficacia o intolerancia de ésta, la asociación FE/RP podría constituir un tratamiento alternativo cuando alguno de sus componentes se hubiera utilizado previamente en monoterapia y fuera ineficaz. A la vista de la escasa información disponible y ante la ausencia de estudios comparativos frente a otras asociaciones de antihipertensivos de los mismos grupos farmacológicos, no parece que la asociación de FE/RP a dosis fijas aporte ventajas reales en cuanto a su eficacia o tolerabilidad frente a las asociaciones antihipertensivas previamente disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Triapin®. Laboratorios Sanofi Aventis. (Octubre, 2003).
- 2- Cvetkovic RS et al. Ramipril/felodipine extended-release fixed dose combination. A review of its use in the management of essential hypertension. *Drugs* 2005; 65(13): 1851-68.
- 3- Scholze J et al. Antihypertensive profiles with ascending dose combinations of ramipril and felodipine ER. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21(8): 1447-62.
- 4- Coca A et al. Low-dose fixed combination therapy is a better strategy than dose increasing in patients not controlled by monotherapy: a double-blind, randomized study assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring [abstract no. P2. 173]. *J Hypertens* 2001; Suppl 2: 152.
- 5- Scholze J et al. Fixed-dose combination (ramipril-felodipine ER) in the first line therapy of essential hypertension ("IndComb" Study). *Hypertension* 2003; 27. Disponible en URL: <http://www.egms.de/en/meetings/hoch2003/03hoch111.shtml>
- 6- Bainbridge AD et al. The antihypertensive efficacy and tolerability of a low dose combination of ramipril and felodipine ER in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36(4): 323-30.
- 7- Poisson P et al. Ramipril and felodipine: a comparison of the efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy. *Curr Med Res Opin* 1996; 13(8): 445-56.
- 8- Scholze J et al. Initiation of hypertension treatment with a fixed-dose combination or its monocomponents - does it really matter? *Int J Clin Pract* 2006; 60(3): 265-74.
- 9- Haasis R et al. Long-term antihypertensive therapy with a fixed combination of felodipine ER and ramipril. *J Drug Assess* 1999; 2(Pt 1): 19-26.
- 10- Tratamiento de la HTA: aspectos controvertidos. *Bol Ter Andal Monogr* 2006; (22).
- 11- The management of hypertension in primary care: update guidance from NICE – Part 1. *Merec Bull* 2006; 17(1): 1-20.
- 12- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2006 julio.

ability of a low dose combination of ramipril and felodipine ER in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36(4): 323-30.

7- Poisson P et al. Ramipril and felodipine: a comparison of the efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy. *Curr Med Res Opin* 1996; 13(8): 445-56.

8- Scholze J et al. Initiation of hypertension treatment with a fixed-dose combination or its monocomponents - does it really matter? *Int J Clin Pract* 2006; 60(3): 265-74.

9- Haasis R et al. Long-term antihypertensive therapy with a fixed combination of felodipine ER and ramipril. *J Drug Assess* 1999; 2(Pt 1): 19-26.

10- Tratamiento de la HTA: aspectos controvertidos. *Bol Ter Andal Monogr* 2006; (22).

11- The management of hypertension in primary care: update guidance from NICE – Part 1. *Merec Bull* 2006; 17(1): 1-20.

12- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2006 julio.