

INFORME ESTÀNDARD

ENALAPRIL MALEAT + NITRENDIPINA

Nom comercial: Eneas [®] ; Enit [®] ; Zorail [®] , Vipres [®]	Laboratori fabricant: Vita; Lacer, Uriach
Composició: Nitrendipina 20 mg + enalapril maleat 10 mg	Forma farmacèutica: comprimits que contenen 10 mg d'enalapril maleat i 20 mg de nitrendipina
Qualificació: No suposa un avenç terapèutic	Data de revisió: juliol de 2004

RESUM DE LES CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES PRINCIPALS DE L'ASSOCIACIÓ D'ENALAPRIL MALEAT + NITRENDIPINA

INDICACIONS APROVADES: Tractament de la hipertensió arterial (HTA) essencial en pacients la pressió arterial dels quals no es controla adequadament amb enalapril (EN) o nitrendipina (NIT) sols.

MECANISME D'ACCIÓ: Inhibidor de l'enzim conversor de l'angiotensina + blocadors dels canals del calci.

DADES FARMACOCINÈTIQUES: L'EN administrat per via oral s'absorbeix ràpidament i assoleix concentracions sèriques màximes al cap d'una hora. La quantitat absorbida representa el 60 % de la dosi administrada i no es veu influïda per la ingesta d'aliments. La unió a proteïnes plasmàtiques és del 50-60%-60. El metabòlit actiu (enalaprilat) assoleix concentracions màximes en sèrum després de les 3 - 4 hores de l'administració oral d'EN. S'excreta, principalment, per via renal i els components principals que s'observen a l'orina són l'enalaprilat, que representa un 40% aproximadament de la dosi administrada, i l'EN intacte. La semivida efectiva per a l'acumulació d'enalaprilat després de l'administració de dosis repetides d'EN per via oral és d'11 hores. En subjectes amb funció renal normal, les concentracions sèriques d'enalaprilat van assolir un estat d'equilibri estacionari quatre dies després de l'administració d'EN. El percentatge d'absorció i d'hidròlisi d'EN és similar amb totes les dosis terapèutiques recomanades.⁴

La NIT s'absorbeix amb rapidesa i gairebé completament (88%). Les concentracions plasmàtiques màximes s'assoleixen entre 1 i 3 hores després de la seva administració. La biodisponibilitat és del 20-30%-30 i la unió a proteïnes plasmàtiques del 96-98%-98. La NIT es metabolitza al fetge i els seus metabòlits són gairebé completament inactius. La seva excreció és fonamentalment renal (77% de la dosi oral), en forma de metabòlits (menys del 0,1% de la dosi oral s'excreta com a NIT inalterada a l'orina), i la resta s'excreta per la via biliar, amb els excrements. La semivida d'eliminació de la NIT és de 8 i 12 hores.⁵

Els resultats d'estudis d'interacció en voluntaris sans, quan es van administrar conjuntament EN i NIT, no van mostrar interacció per a la NIT. La biodisponibilitat d'enalaprilat va ser lleugerament superior després de l'administració de la combinació. En comparació amb la comparació lliure, la biodisponibilitat de la NIT augmenta quan és administrada com a combinació fixa.¹

POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ: Un comprimit al dia ingerit sense fraccionar i amb una quantitat d'aigua suficient.¹

DADES D'EFICÀCIA: No es disposa d'assaigs que avaluin l'eficàcia de la presentació combinada en termes de morbiditat i mortalitat. La cerca bibliogràfica exhaustiva i sistemàtica va detectar un únic assaig clínic publicat, de recerca de dosi i amb un nombre reduït d'individus per grup, en pacients amb HTA lleu moderada en la qual es va comparar EN + NIT davant dels seus components per separat. L'associació va mostrar un efecte antihipertensiu additiu respecte a aquests. La taula 1 recull, entre altres aspectes, la metodologia, la població i els resultats principals d'aquest estudi, que va ser patrocinat pel laboratori propietari de la patent i comercialitzador del preparat.

El laboratori fabricant ha aportat un resum de la 7a reunió nacional de la SEH-LELHTA (Hipertensió 2002; 19 (Suppl 2): 175 (abstr. 85 T)) sobre dos assaigs clínics multinacionals en fase III (ENEAS-1 i ENEAS-2) que van incloure un total de 784 pacients, dels quals els pacients no controlats amb monoteràpia (EN 10 mg o NIT 20 mg, respectivament) van ser tractats amb la combinació d'EN 10 mg + NIT 20 mg durant un període de 12 setmanes. La reducció de la tensió arterial sistòlica (-10.9 vs -8.6 mm Hg) i diastòlica (-8.3 vs -5.7 mm Hg) va ser superior en el grup amb tractament combinat respecte del grup amb monoteràpia.

D'altra banda, l'assaig clínic Syst-Eur mostra la disminució de la morbiditat i mortalitat cardiovascular en pacients molt grans amb hipertensió sistòlica aïllada als quals s'ha assignat, de forma aleatòria i a doble cec, un tractament amb placebo o amb NIT sola o en associació amb EN i/o hidroclorotiazida. No obstant això, la publicació no aporta informació dels beneficis de cadascun dels tractaments actius i, per tant, tampoc no se'n poden atribuir al de la NIT.

DADES DE SEGURETAT:

Reaccions adverses. EN + NIT va mostrar una bona tolerabilitat general. Les reaccions adverses observades són similars a les descrites per cada un dels components per separat. Les més freqüents (2-5%-5) són enrogiment facial, cefalea, tos i edemes mal·leolars.¹

Contraindicacions. Està contraindicat en hipersensibilitat coneguda a EN o NIT, angioedema, pacients en condicions hemodinàmiques inestables, estenosi bilateral de les artèries renals o unilateral de la melsa, estenosi aòrtica i mitral

hemodinàmicament rellevants i cardiomiopatia hipertròfica. Igualment està contraindicat en pacients amb insuficiència renal greu (aclariment de creatinina < 10 ml / min.), pacients dialitzats i amb insuficiència hepàtica greu. EN + NIT està també contraindicat en pacients en diàlisi per la possibilitat d'aparició de reaccions anafilàctiques.¹

Precaucions. En pacients amb insuficiència renal moderada (aclariment de creatinina > 30 ml / min.) no és necessari ajustar la dosi però es recomana monitorar la funció renal. En pacients amb insuficiència hepàtica lleu-moderada no estan contraindicats ni EN ni NIT. Atès que no es disposa d'experiència per a l'administració de la combinació en aquests pacients, es recomana utilitzar-lo amb precaució. L'eliminació de la NIT pot alentir-se a causa de la insuficiència hepàtica, especialment en persones grans, fet que pot causar una hipotensió no desitjada. Els IECA poden produir augment del potassi sèric, per la qual cosa no es recomana l'administració conjunta de diürètics estalviadors de potassi o suplementes de potassi.

EN + NIT pot produir hipotensió ortostàtica en certs casos. El risc d'aquest efecte advers s'incrementa amb l'ús concomitant de diürètics, dietes pobres en sal, hemodiàlisi, diarrea o vòmits. Igualment pot aparèixer hipotensió simptomàtica en pacients amb insuficiència cardíaca amb o sense insuficiència renal associada.¹

Interaccions amb aliments i/o medicaments:

Els diürètics estalviadors de potassi i els suplementes de potassi poden augmentar significativament els nivells de potassi sèric.

Enalapril. Pot potenciar l'efecte hipoglicèmic dels antidiabètics orals. L'administració conjunta d'aquest amb antipsicòtics pot produir hipotensió postural. La ingesta del fàrmac simultàniament amb alcohol pot potenciar els efectes d'aquest. No es recomana la combinació d'EN amb liti a causa del risc d'increment important dels nivells sèrics de liti. Si s'administressin conjuntament s'ha de monitorar curosament la litèmia. Els AINE i els IECA exerceixen un efecte additiu a l'augment del potassi sèric i poden disminuir la funció renal. A més, el tractament concomitant pot reduir l'efecte antihipertensiu dels IECA.⁴

Nitrendipina. La cimetidina i la ranitidina poden potenciar els efectes de la NIT. L'administració simultània de NIT i digoxina pot incrementar els nivells plasmàtics d'aquesta última. Els fàrmacs inductors del sistema enzimàtic del citocrom P 450 (fenitoïna, carbamazepina, etc.) redueixen la biodisponibilitat de la NIT, mentre que els inhibidors del sistema esmentat (derivats imidazòlics, eritromicina, àcid valproïc, etc.) poden produir un increment de les concentracions plasmàtiques de la NIT. El suc d'aranja augmenta la concentració plasmàtica de la NIT, fet que pot incrementar l'efecte hipotensor del preparat.⁵

Utilització en grups especials. EN + NIT està contraindicat en embaràs i lactància. No es disposa d'informació en nens i adolescents, per la qual cosa es recomana no utilitzar-lo. EN + NIT està contraindicat en pacients en diàlisi. No es disposa d'informació sobre l'administració conjunta d'EN + NIT en pacients amb trasplantament de ronyó recent.¹

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA

Fàrmacs de referència: associacions d'antihipertensius d'elecció com diürètics i beta-blocadors i/o diürètics i IECA

EFICÀCIA: No es disposa d'estudis que comparin EN + NIT amb altres associacions de referència (diürètics + beta-blocadors i diürètics + IECA) en el tractament de la HTA (en concret, sobre la reducció de la BIGÒRNIA, la TAD i la TA mitjana) ni en la reducció de la morbiditat i mortalitat cardiovascular. Quant a l'efecte hipotensor EN + NIT sembla que ofereix un petit efecte additiu respecte als seus components per separat, encara que aquestes dades procedeixen d'un únic assaig clínic publicat amb un període de seguiment de només sis setmanes. No es disposa de dades de morbiditat i mortalitat.

CONCLUSIÓ: ABSÈNCIA D'ESTUDIS COMPARATIUS.

SEGURETAT: El perfil de seguretat d'EN + NIT és el corresponent als seus components per separat.

CONCLUSIÓ: SIMILAR.

PAUTA: La pauta d'administració és un comprimit al dia (EN 10 mg + NIT 20 mg) per via oral. La durada, atès que és tracta d'una patologia crònica, depèn del criteri mèdic en funció de la resposta i d'altres consideracions clíniques.

CONCLUSIÓ: SIMILAR.

?? **COST:**

Dosi usual eficaç	PVP euros/dia
Enalapril 10 mg + nitrendipina 20 mg	0'86
Enalapril 10 mg	0'22
Nitrendipina 20 mg	0'53
Hidroclorotiazida 25 mg	0'11
Atenolol 100 mg	0'11

CONCLUSIÓ: COST SUPERIOR.

DICTAMEN: Continuar utilitzant els antihipertensius de referència (diürètics + beta-blocadors o IECA en associació), atesa la seva superioritat respecte a la reducció de la morbiditat i mortalitat cardiovascular. No es disposa d'estudis que comparin EN + NIT amb les associacions de referència.

Enalapril maleat + nitrendipina no aporta res de nou.

BIBLIOGRAFIA

1. Eneas[®]: Fitxa tècnica.
2. Roca-Cusachs A, Torres F, Hores M et al. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: assessment of dose response relationship by a clinical trial of factorial design. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 840-849.
3. Mikus G, Mast V, Fischer C, Machleidt C, Kuhlmann U, Eichelbaum M. Pharmacokinetics, bioavailability, metabolism and acute and chronic antihypertensive effects of nitrendipine in patients with chronic renal failure and moderate to severe hypertension.
4. Enalapril: Fitxa tècnica.
5. Nitrendipina: Fitxa tècnica.

Referència autor - any	Tipus d'estudi	Qualitat de l'estudi (Jadad)	Població	Resultats finals mesurats	Mesura de l'efecte	Intervals de confiança o valors de p	Comentaris
Roca-Cusachs. 2001	ECA; doble cec	2	HTA lleu moderada; edat 18-70 anys; n= 496	Reducció xifres de tensió arterial diastòlica respecte a la situació basal	NIT 20 + EN 10: -14,2 mm EN 10: -9,3 mm NIT 20: -6,2 mm Placebo: -5,3 mm		Anàlisi de resultats «per protocol»

Taula 1