

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Amlodipina + Candesartan

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5610639	Amlodipina + Candesartan Zentiva	14 comprimidos doseados a 5 mg + 8 mg	Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.	€ 8,61
5610654		56 comprimidos doseados a 5 mg + 8 mg		€ 30,93
5610662		14 comprimidos doseados a 10 mg + 16 mg		€ 10,26
5610704		56 comprimidos doseados a 10 mg + 16 mg		€ 40,37

Escalão de comparticipação: Regime Geral – B (69 %);

Data de Comparticipação: 12/06/2015

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: A associação Amlodipina + Candesartan Zentiva está indicada como terapêutica de substituição em doentes adultos com hipertensão essencial, adequadamente controlada com amlodipina e candesartan administrados em simultâneo e com os mesmos valores de dose.

Classificação Farmacoterapêutica: 3.4.6 Aparelho cardiovascular – Anti-hipertensores – Outros

Código ATC: C09DB07

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [infomed](http://infomed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Trata-se de um medicamento a compartilhar, dada a indicação terapêutica para a qual foi solicitada a comparticipação: *substituição em doentes adultos com hipertensão essencial, adequadamente controlada com amlodipina e candesartan administrados em simultâneo e com os mesmos valores de dose.*

O custo por Posologia Média Diária (PMD) da associação de amlodipina + candesartan é inferior ao custo por PMD das DCIs isoladamente.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

Amlodipina + Candesartan Zentiva associa dois compostos anti-hipertensores com mecanismos complementares no controlo a pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: a amlodipina pertence à classe dos medicamentos antagonistas do cálcio e o candesartan à classe dos medicamentos antagonistas do recetor AT1 da angiotensina II. A associação destas substâncias tem um efeito anti-hipertensor aditivo, reduzindo a pressão arterial em maior grau do que cada componente isolado.

Amlodipina

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio, do grupo das dihidropiridinas (bloqueadores dos canais lentos do cálcio), inibindo o influxo transmembranar dos iões cálcio para o músculo liso vascular e músculo cardíaco.

O mecanismo de ação anti-hipertensor da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre o músculo liso vascular. Não está completamente esclarecido o mecanismo segundo o qual a amlodipina alivia a angina mas sabe-se que a amlodipina reduz a carga isquémica total pelas duas ações seguintes:

- A amlodipina dilata as arteríolas periféricas e assim, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra a qual se processa o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta diminuição da carga cardíaca reduz o consumo energético e as necessidades de oxigénio do miocárdio.
- A amlodipina também dilata as principais artérias e arteríolas coronárias, tanto nas regiões normais como isquémicas. Esta dilatação aumenta a quantidade de oxigénio dispensada ao miocárdio nos doentes com espasmo da artéria coronária (angina de Prinzmetal ou angina variante).

Candesartan

A angiotensina II é a principal hormona vasoativa do sistema renina-angiotensina-aldosterona e desempenha um papel na fisiopatologia da hipertensão, da insuficiência cardíaca e de outras perturbações cardiovasculares. Desempenha ainda um papel na patogénese da hipertrofia e lesão de órgãos alvo. Os principais efeitos fisiológicos da angiotensina II, tais como vasoconstrição, estimulação da secreção de aldosterona, regulação da homeostase salina e hídrica e estimulação do desenvolvimento celular, são mediados pelo recetor de tipo 1 (AT1) da angiotensina II.

O candesartan cilexetil é um pró-fármaco para administração oral. É rapidamente convertido na substância ativa, candesartan, por hidrólise do éster durante a absorção ao nível do trato gastrointestinal. O candesartan é um antagonista seletivo do recetor AT1 da angiotensina II, que apresenta uma forte ligação ao recetor e uma lenta dissociação do mesmo.

O candesartan não inibe a ECA, que converte a angiotensina I em angiotensina II e degrada a bradicinina. Não há qualquer efeito sobre a ECA nem potenciação da bradicinina ou da substância P. Em ensaios clínicos controlados, onde se comparou candesartan com os inibidores da ECA, a incidência de tosse foi menor nos doentes tratados com candesartan cilexetil. O candesartan não se liga, nem bloqueia outros recetores de hormonas ou os canais de iões que se sabe serem importantes na regulação cardiovascular. O antagonismo dos recetores AT1 da

	angiotensina II resulta em aumentos, dependentes da dose, dos níveis da renina plasmática e dos níveis da angiotensina I e angiotensina II e a uma descida da concentração plasmática da aldosterona. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumprir o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, uma vez que apresenta embalagem de teste terapêutico até 20 unidades e embalagem de manutenção até 60 unidades.
Enquadramento legal	Alínea e) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio.
Comparador selecionado	Os componentes isolados - amlodipina e candesartan - em comprimidos, dosagens idênticas (5 ou 10 mg de amlodipina e 8 ou 16 mg de candesartan), e em embalagens de dimensão similar.
Valor terapêutico acrescentado	Não existem estudos comparativos diretos mas existem estudos clínicos em que se verificou que a associação de um ARA (ou IECA) com amlodipina (ou outro antagonista do cálcio) foi tão eficaz ou mais eficaz (nalguns estudos) que a associação de um ARA ou IECA com um diurético (por exemplo, Matsui et al., 2012, e Ma et al., em 2012). Acresce que o estudo ACCOMPLISH (Jamerson et al., 2008) demonstrou que a associação de um IECA com amlodipina foi superior à associação do IECA com HCT. Finalmente, o estudo HIJ-CREATE (Yamaguchi et al., 2010) constatou que a associação em avaliação teve efetividade na redução dos eventos cardiovasculares. Não existem estudos clínicos que demonstrem que a associação fixa amlodipina + candesartan aumenta a adesão à terapêutica em relação à toma conjunta dos componentes isolados, embora tal seja de esperar. Em conclusão, a indicação clínica para a qual foi solicitada comparticipação é para a <i>terapêutica de substituição em doentes adultos com hipertensão essencial, adequadamente controlada com amlodipina e candesartan administrados em simultâneo e com os mesmos valores de dose</i> e não para maior eficácia ou segurança em relação aos monocomponentes administrados isoladamente, pelo que é um medicamento a comparticipar.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Custo da Posologia Média Diária (PMD)
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre a PMD da associação de amlodipina + candesartan e a PMD das DCIs isoladas.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal. Estudo PAP. Espiga de Macedo, M., et al., Rev Port Cardiol 2007; 26 (1): 21-39.
2. RCM's de medicamentos antihipertensores, isolados ou em associação fixa.
3. Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K: Combined Effect of Angiotensin II Receptor Blocker and Either a Calcium Channel Blocker or Diuretic on Day-by Day Variability of Home Blood Pressure: The Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. Hypertension 2012;59:1132-8.
4. Ma L Wang W, Zhao Y, Zhang Y, Deng Q, Liu M, Sun H, Wang J, Liu L: Combination of amlodipine plus angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients: a 96-week efficacy and safety study. Am J Cardiovasc Drugs 2012;12:137-42.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med
6. Yamaguchi J, Hagiwara N, Ogawa H, Koyanagi R, Kasanuki H, Takagi A, Mori F, Nagashima M, Yagi M: Effect of amlodipine + candesartan on cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery disease (from The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATEI Study). Am J Cardiol