



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9. září 2014
EMA/554928/2014

Omezení kombinovaného použití léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzinový systém (RAS)

Dne 23. května 2014 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky schválil omezení kombinace různých tříd léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotenzinový systém (RAS), hormonální systém, který reguluje krevní tlak a objem tekutin v těle.

Tyto léčivé přípravky (zvané přípravky ovlivňující RAS) se řadí do tří hlavních tříd: blokátory angiotenzinových receptorů (ARB, někdy nazývané sartany), inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitory ACE) a přímé inhibitory reninu, např. aliskiren. Kombinace léčivých přípravků z jakýchkoliv dvou těchto tříd se nedoporučuje a zejména u pacientů s ledvinovými potížemi souvisejícími s diabetem (diabetickou nefropatií) by neměly být podávány ARB s inhibitory ACE.

Pokud je kombinace těchto léčivých přípravků (duální blokáda) považována za absolutně nezbytnou, musí léčba probíhat pod dohledem odborníka, přičemž je nutné důkladně kontrolovat funkce ledvin, rovnováhu tekutin a solí a krevní tlak. To by zahrnovalo schválené použití kandesartanu nebo valsartanu ze třídy ARB jako přídatné léčby k inhibitorům ACE u pacientů se srdečním selháním, kteří vyžadují takovou kombinaci. Kombinace aliskirenu s ARB nebo inhibitory ACE je striktně kontraindikována u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo diabetem.

Výbor CHMP ve svém stanovisku potvrdil doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) agentury z dubna 2014, která následovala po vyhodnocení důkazů z několika rozsáhlých studií u pacientů s různými již existujícími srdečními a oběhovými poruchami nebo diabetem 2. typu. Tyto studie zjistily, že kombinace ARB s inhibitory ACE byla spojena se zvýšeným rizikem hyperkalemie (zvýšené hladiny draslíku v krvi), poškození ledvin nebo nízkého krevního tlaku v porovnání s použitím jednotlivých léčivých přípravků samostatně. Navíc nebyly zaznamenány žádné významné přínosy duální blokády u pacientů se srdečním selháním a zdálo se, že přínosy převyšují rizika pouze u vybrané skupiny pacientů se srdečním selháním, u nichž jsou jiné typy léčby nevhodné. Toto široké přezkoumání důkazů vztahujících se ke všem přípravkům ovlivňujícím RAS podpořilo závěry předchozího přezkoumání agentury EMA, které se vztahovalo speciálně k léčivým přípravkům obsahujícím aliskiren.¹

Stanovisko výboru CHMP bylo předáno Evropské komisi, která v září 2014 vydala konečné rozhodnutí platné pro celou EU.

¹ Evropská agentura pro léčivé přípravky doporučuje nové kontraindikace a upozornění pro léčivé přípravky obsahující aliskiren. K dispozici na http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1



Informace pro pacienty

- Přípravky ovlivňující RAS jsou léčivé přípravky působící na hormonální systém, který pomáhá regulovat krevní tlak a množství tekutin v těle. Používají se k léčbě onemocnění, jako je vysoký krevní tlak nebo srdeční selhání (kdy srdce nemůže pumpovat krev do těla tak dobře, jak by mělo). Tyto léčivé přípravky mohou patřit do tří různých tříd známých jako ARB, inhibitory ACE a přímé inhibitory reninu (poslední z nich je zastoupena léčivem aliskirenem).
- Kvůli zvýšení účinku byly někdy kombinovány přípravky ovlivňující RAS ze dvou různých tříd. Přezkoumání nejnovějších důkazů nicméně naznačilo, že u většiny pacientů taková kombinace nezvyšuje přínosy a může zvyšovat rizika nízkého krevního tlaku, zvýšené hladiny draslíku v krvi a možného poškození ledvin.
- Kombinování přípravků ovlivňujících RAS se proto již nedoporučuje. Zejména pacientům, kteří mají potíže s ledvinami související s diabetem, by neměly být podávány ARB s inhibitory ACE (u obou těchto typů léčivých přípravků již bylo zakázáno použití s aliskirenem u pacientů, kteří mají diabetes nebo potíže s ledvinami).
- U malého počtu pacientů (většinou se srdečním selháním) přesto může existovat léčebná potřeba kombinace dvou tříd těchto léčivých přípravků. Pokud je tato léčba považována za absolutně nezbytnou, musí být provedena pod dohledem odborníka a je nutné důkladně kontrolovat funkce ledvin, rovnováhu tekutin a solí a krevní tlak.
- Pacienti, kteří momentálně užívají kombinaci těchto léčivých přípravků nebo kteří mají jakékoliv obavy nebo otázky, by měli při příští pravidelné kontrole svoji léčbu probrat s lékařem.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Na základě aktuálně dostupných důkazů není léčba duální bloádou systému RAS prostřednictvím kombinovaného použití inhibitorů ACE, ARB nebo aliskirenu doporučena u žádných pacientů. Zejména by neměly být současně používány inhibitory ACE spolu s ARB u pacientů s diabetickou nefropatií a byly potvrzeny existující kontraindikace použití aliskirenu jak s ARB, tak s inhibitory ACE u pacientů s diabetem mellitem nebo se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- V individuálních případech, pokud je kombinované použití ARB a inhibitorů ACE považována za absolutně nezbytné, musí být léčba provedena pod dohledem odborníka a je nutné důkladně kontrolovat funkce ledvin, hladiny elektrolytů a krevní tlak.
- Takové použití pod dohledem by zahrnovalo schválené použití kandesartanu nebo valsartanu jako přídatné léčby k inhibitorům ACE u pacientů se srdečním selháním. U pacientů s chronickým srdečním selháním by duální bloáda nicméně měla být omezena na pacienty s nesnášenlivostí antagonistů mineralokortikoidů, kteří mají přetrvávající symptomy i přes jinou optimální léčbu.

Tato doporučení jsou založena na podrobném přezkoumání dostupných údajů, včetně klinických studií, metaanalýz a publikací a rovněž na doporučení skupiny odborníků na kardiovaskulární medicínu.

- Z rozsáhlých klinických studií, např. ONTARGET¹, ALTITUDE² a VA NEPHRON-D³, a metaanalýz, např. Makani⁴, (zahrnujících více než 68 000 pacientů) existuje značné množství důkazů, které prokazují, že duální bloáda systému RAS při kombinovaném použití inhibitorů ACE, ARB nebo aliskirenu je spojena se zvýšeným rizikem nežádoucích příhod, včetně hypotenze, hyperkalemie a selhání ledvin oproti monoterapii, zejména u pacientů s diabetickou nefropatií. Zvýšená opatrnost

je skutečně nutná, protože tito pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin jsou již náchylní k rozvoji hyperkalemie.

- Dostupné údaje o účinnosti naznačují, že taková duální blokáda nepředstavuje pro obecnou populaci pacientů významný přínos, ačkoliv některé vybrané subpopulace pacientů z ní mohou mít užitek. Existují určité důkazy, že u pacientů se srdečním selháním může přidání druhého přípravku ovlivňujícího RAS snížit počet hospitalizací.
- Existující kontraindikace současného používání inhibitorů ACE nebo ARB s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), která je založena na údajích ze studie ALTITUDE, byla potvrzena s ohledem na další údaje zjištěné při přezkoumání.

Informace o přípravku pro všechny přípravky ovlivňující RAS byly odpovídajícím způsobem změněny.

Použitá literatura:

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. (ONTARGET Investigators). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358(15): 1547-59.
2. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. (ALTITUDE Investigators). Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367(23): 2204-13.
3. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. (VA NEPHRON-D Investigators). Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369(20): 1892-1903.
4. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013; 346: f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

Další informace o léčivém přípravku

Přípravky ovlivňující RAS fungují tak, že blokují různé stupně renin-angiotenzinového systému.

ARB (obsahující léčivé látky azilsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan nebo valsartan) blokují receptory pro hormon zvaný angiotensin II. Blokáda působení tohoto hormonu umožňuje krevním cévám rozšířit se a pomáhá snížit množství vody reabsorbované ledvinami, čímž snižuje krevní tlak v těle.

Inhibitory ACE (benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril nebo zofenopril) a přímý inhibitor reninu aliskiren blokují působení specifických enzymů, které se podílejí na tvorbě angiotensinu II v těle (inhibitory ACE blokují angiotenzin-konvertující enzym, zatímco inhibitory reninu blokují enzym zvaný renin).

Přípravky ovlivňující RAS byly registrovány v Evropské unii (EU) prostřednictvím centrálních a národních schvalovacích postupů a jsou v EU široce dostupné pod řadou různých obchodních názvů.

Další informace o postupu

Přezkoumání léčivých přípravků ovlivňujících RAS bylo zahájeno na žádost italské agentury pro léčivé přípravky (AIFA) podle článku 31 směrnice 2001/83/ES.

Přezkoumání těchto údajů provedl nejprve Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC). Jelikož některé přípravky ovlivňující RAS byly registrovány centrálně, doporučení výboru PRAC byla zaslána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) odpovědnému za otázky týkající se humánních léčivých přípravků, který pak vydal konečné stanovisko agentury. Stanovisko výboru CHMP bylo poté předáno Evropské komisi, která ho potvrdila a dne 4. a 9. září 2014 přijala konečné rozhodnutí, platné pro celou EU.

Kontakt na naše tiskové mluvčí

Monika Benstetter nebo Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu