



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 Σεπτεμβρίου 2014
EMA/554928/2014

Περιορισμός όσον αφορά τη συνδυασμένη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS)

Στις 23 Μαΐου 2014 η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων ενέκρινε περιορισμούς σχετικά με τον συνδυασμό διαφορετικών κατηγοριών φαρμάκων που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS), ένα ορμονικό σύστημα που ελέγχει την αρτηριακή πίεση και την ποσότητα των υγρών στον οργανισμό.

Τα εν λόγω φάρμακα (παράγοντες που δρουν στο σύστημα RAS) ανήκουν σε τρεις βασικές κατηγορίες: στους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB, γνωστοί και ως σαρτάνες), στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ACE) και στους άμεσους αναστολείς της ρενίνης, όπως η αλισκιρένη. Ο συνδυασμός φαρμάκων που ανήκουν σε οποιοσδήποτε δύο από τις εν λόγω κατηγορίες δεν συνιστάται. Συγκεκριμένα, οι ARB και οι αναστολείς ACE δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με νεφρικά προβλήματα οφειλόμενα στον διαβήτη (διαβητική νεφροπάθεια).

Σε περιπτώσεις όπου η συνδυασμένη χορήγηση των εν λόγω φαρμάκων (διπλός αποκλεισμός) κρίνεται απολύτως απαραίτητη, πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου γιατρού με παράλληλη στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, του ισοζυγίου υγρών και αλάτων και της αρτηριακής πίεσης. Στις ως άνω περιπτώσεις περιλαμβάνεται και η εγκεκριμένη χρήση της καντεσαρτάνης ή της βαλσαρτάνης (ARB) ως πρόσθετης θεραπείας σε αναστολείς ACE σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που χρειάζονται τη συγκεκριμένη θεραπεία συνδυασμού. Ο συνδυασμός αλισκιρένης με ARB ή αναστολέα ACE αντενδείκνυται αυστηρά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή διαβήτη.

Τον Απρίλιο του 2014, η CHMP επιβεβαίωσε με τη γνώμη της τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Οργανισμού, κατόπιν αξιολόγησης στοιχείων από ορισμένες μεγάλες μελέτες στις οποίες μετείχαν ασθενείς με διάφορες προϋπάρχουσες διαταραχές της καρδιάς και του κυκλοφορικού ή με διαβήτη τύπου 2. Από τις εν λόγω μελέτες προέκυψε ότι ο συνδυασμός ARB με αναστολέα ACE σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας (αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα), νεφρικής βλάβης ή χαμηλής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με οποιοδήποτε από τα φάρμακα. Επιπλέον, η θεραπεία διπλού αποκλεισμού δεν παρείχε σημαντικά οφέλη στους ασθενείς που δεν έπασχαν από καρδιακή ανεπάρκεια, τα δε οφέλη κρίθηκαν ότι υπερτερούν των κινδύνων μόνο σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια στους οποίους άλλες θεραπείες ήταν ακατάλληλες. Η ευρεία αυτή εξέταση στοιχείων που αφορούν το σύνολο των παραγόντων οι οποίοι



δρουν στο σύστημα RAS ενίσχυσε τα συμπεράσματα και προηγούμενης εξέτασης του EMA η οποία αφορούσε ειδικά τα φάρμακα που περιέχουν αλισκιρένη.¹

Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία, τον Σεπτέμβριο του 2014, εξέδωσε οριστικές αποφάσεις οι οποίες ισχύουν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Οι παράγοντες που δρουν στο σύστημα RAS είναι φάρμακα που δρουν σε ένα ορμονικό σύστημα το οποίο συμβάλλει στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και της ποσότητας των υγρών στον οργανισμό. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση ή η καρδιακή ανεπάρκεια (αδυναμία της καρδιάς να αντλήσει ικανοποιητική ποσότητα αίματος στο σώμα). Τα εν λόγω φάρμακα ενδέχεται να ανήκουν σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες, γνωστές ως υποδοχείς της αγγειοτενσίνης (ARB), αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αναστολείς ACE) και άμεσοι αναστολείς της ρενίνης (η τελευταία κατηγορία εκπροσωπείται από το φάρμακο αλισκιρένη).
- Ορισμένες φορές, για την επίτευξη αυξημένης επίδρασης, συνδυάζονται παράγοντες οι οποίοι δρουν στο σύστημα RAS δύο διαφορετικών κατηγοριών. Ωστόσο, από την εξέταση των τελευταίων στοιχείων προέκυψε ότι στους περισσότερους ασθενείς ο συγκεκριμένος συνδυασμός δεν αυξάνει τα οφέλη, ενδέχεται δε να αυξήσει τον κίνδυνο χαμηλής αρτηριακής πίεσης, αυξημένων επιπέδων καλίου στο αίμα και πιθανής νεφρικής βλάβης.
- Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός παραγόντων δρώντων στο σύστημα RAS δεν συνιστάται πλέον. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με νεφρικά προβλήματα που οφείλονται στον διαβήτη δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα ARB και αναστολείς ACE (η χρήση οποιουδήποτε από αυτούς τους τύπους φαρμάκων με αλισκιρένη είναι ήδη απαγορευμένη σε ασθενείς με διαβήτη ή νεφρικά προβλήματα).
- Σε μικρό αριθμό ασθενών (κυρίως εκείνων που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια) εξακολουθεί να υπάρχει ιατρική ανάγκη για συνδυασμένη χορήγηση δύο κατηγοριών εκ των εν λόγω φαρμάκων. Σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση συνδυασμένης θεραπείας κρίνεται απολύτως απαραίτητη, πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου γιατρού με παράλληλη στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, του ισοζυγίου υγρών και αλάτων και της αρτηριακής πίεσης.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος συνδυασμό των εν λόγω φαρμάκων, ή έχουν οποιαδήποτε απορία ή ανησυχία, πρέπει να επανεξετάσουν την αγωγή τους κατά την επόμενη προγραμματισμένη συνάντηση με τον γιατρό τους.

Πληροφορίες προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Βάσει των επί του παρόντος διαθέσιμων στοιχείων, η θεραπεία διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μέσω συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ACE, ARB ή αλισκιρένης δεν συνιστάται σε κανέναν ασθενή. Συγκεκριμένα, οι αναστολείς ACE και οι ARB δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, οι δε υπάρχουσες αντενδείξεις σχετικά με τη χρήση αλισκιρένης σε συνδυασμό με ARB ή αναστολέα ACE σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) έχουν επιβεβαιωθεί.

¹ Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων εισηγείται νέες αντενδείξεις και προειδοποιήσεις για τα φάρμακα που περιέχουν αλισκιρένη, οι οποίες διατίθενται στη διεύθυνση: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- Σε μεμονωμένες περιπτώσεις όπου η συνδυασμένη χρήση ARB και αναστολέα ACE θεωρείται απολύτως απαραίτητη, πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου γιατρού με παράλληλη στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.
- Η επίβλεψη αυτή σχετικά με τη χρήση του φαρμάκου αφορά και την εγκεκριμένη χρήση της καντεσартάνης ή της βαλσαρτάνης ως πρόσθετης θεραπείας σε αναστολείς ACE σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ο διπλός αποκλεισμός αφορά μόνο αυτούς που δεν μπορούν να ανεχθούν ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών και παρουσιάζουν επίμονα συμπτώματα παρά τη χορήγηση άλλης βέλτιστης θεραπείας.

Οι συστάσεις αυτές βασίζονται στη λεπτομερή εξέταση των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένων κλινικών δεδομένων, μετα-αναλύσεων, δημοσιεύσεων, καθώς και συμβουλών από ομάδα εμπειρογνομόνων σε καρδιαγγειακά φάρμακα.

- Υπάρχει σημαντικός αριθμός αποδεικτικών στοιχείων από μεγάλες κλινικές δοκιμές, όπως οι ONTARGET¹, ALTITUDE² και VA NEPHRON-D³, καθώς και από μετα-αναλύσεις όπως αυτή των Makani⁴ (στην οποία μετείχαν περισσότεροι από 68.000 ασθενείς) που καταδεικνύουν ότι η θεραπεία διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μέσω συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ACE, ARB ή αλίσκιρηνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και νεφρική ανεπάρκεια, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, ιδίως σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Το γεγονός αυτό εγείρει ιδιαίτερη ανησυχία, δεδομένου ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς καθώς και οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είναι ήδη ιδιαίτερος επιρρεπείς στην υπερκαλιαιμία.
- Τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας υποδεικνύουν ότι η θεραπεία διπλού αποκλεισμού δεν παρέχει σημαντικό όφελος στον γενικό πληθυσμό ασθενών, παρόλο που για ορισμένες επιλεγμένες υποομάδες ασθενών ενδέχεται να είναι επωφελής. Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία από τα οποία προκύπτει ότι η προσθήκη δεύτερου παράγοντα δρώντος στο σύστημα RAS σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να επιφέρει μείωση των περιπτώσεων εισαγωγής στο νοσοκομείο.
- Η υπάρχουσα αντένδειξη σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ACE ή ARB και προϊόντων που περιέχουν αλίσκιρηνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²), η οποία βασίζεται στα δεδομένα της μελέτης ALTITUDE, επιβεβαιώθηκε με πρόσθετα δεδομένα που προέκυψαν από την επανεξέταση.

Οι πληροφορίες προϊόντος όλων των παραγόντων που δρουν στο σύστημα RAS τροποποιήθηκαν αντιστοίχως.

Βιβλιογραφικές πηγές

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, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2013; 346: f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η δράση των παραγόντων στο σύστημα RAS συνίσταται στον αποκλεισμό διαφόρων σταδίων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS).

Οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) (που περιέχουν τις δραστικές ουσίες αζιλασαρτάνη, βαλασαρτάνη, επροσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, καντεσαρτάνη, λοσαρτάνη, ολμεσαρτάνη και τελμισαρτάνη) αποκλείουν τους υποδοχείς μιας ορμόνης που ονομάζεται αγγειοτενσίνη II. Ο αποκλεισμός της δράσης της συγκεκριμένης ορμόνης προκαλεί τη διαστολή των αιμοφόρων αγγείων και συμβάλλει στη μείωση της ποσότητας των υγρών που απορροφούνται εκ νέου από τους νεφρούς, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αρτηριακή πίεση στον οργανισμό.

Οι αναστολείς ACE (δελαπρίλη, εναλαπρίλη, ζοφenoπρίλη, ιμιδαπρίλη, καπτοπρίλη, κιναπρίλη, λισινοπρίλη, μοεξιπρίλη, μπенаζεπρίλη, περινδοπρίλη, ραμιπρίλη, σιλαζαπρίλη, σπιραπρίλη, τραντολαπρίλη και φοσινοπρίλη) και η αλίσκικρένη, ο άμεσος αναστολέας της ρενίνης, αποκλείουν τη δράση συγκεκριμένων ενζύμων τα οποία μετέχουν στην παραγωγή της αγγειοτασίνης II στον οργανισμό (οι αναστολείς ACE αποκλείουν τη δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ενώ οι αναστολείς της ρενίνης αποκλείουν τη δράση του ενζύμου ρενίνη).

Οι παράγοντες που δρουν στο σύστημα RAS έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) μέσω κεντρικών και εθνικών διαδικασιών έγκρισης και διατίθενται ευρέως στην ΕΕ με διάφορες εμπορικές ονομασίες.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η διαδικασία εξέτασης των παραγόντων που δρουν στο σύστημα RAS κινήθηκε κατόπιν αιτήματος του οργανισμό φαρμάκων της Ιταλίας (AIFA), δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Αρχικά, τα εν λόγω δεδομένα εξετάστηκαν από την επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνησης – αξιολόγησης κινδύνου (PRAC). Δεδομένου ότι οι παράγοντες που δρουν στο σύστημα RAS έλαβαν άδεια κυκλοφορίας μέσω κεντρικής διαδικασίας, οι συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), αρμόδια για όλα τα ζητήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία ενέκρινε την οριστική γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία την ενέκρινε και εξέδωσε οριστικές αποφάσεις που ισχύουν σε ολόκληρη την ΕΕ, στις 4 και στις 9 Σεπτεμβρίου 2014.

Για επικοινωνία με τους εκπροσώπους Τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter ή Martin Harvey

Τηλ: +44 (0)20 3660 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: press@ema.europa.eu