



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 9. september 2014  
EMA/554928/2014

## Begrænsning for kombineret anvendelse af lægemidler med virkning på renin-angiotensinsystemet (RAS)

Den 23. maj 2014 godkendte Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) begrænsninger for kombination af forskellige klasser af lægemidler med virkning på renin-angiotensin-systemet (RAS), der er et hormonsystem, som regulerer blodtryk og væskevolumen i kroppen.

Disse lægemidler (såkaldte RAS-aktive stoffer) kan inddeles i tre hovedklasser: angiotensinreceptor-antagonister (ARB, undertiden betegnet sartan), angiotensinkonverterende enzym hæmmere (ACE-hæmmere) og direkte reninhæmmere såsom aliskiren. Kombination af lægemidler tilhørende et vilkårligt par af disse klasser frarådes; navnlig bør ARB-lægemidler ikke kombineres med ACE-hæmmere til patienter med sukkersygebettingede nyreproblemer (diabetisk nefropati).

Når det anses for absolut nødvendigt at kombinere sådanne lægemidler (dobbel blokering), skal det ske under tilsyn af speciallæge og tæt overvågning af nyrefunktion, væske- og saltbalance samt blodtryk. Hertil hører godkendt anvendelse af ARB-lægemidlerne candesartan eller valsartan som tillægsbehandling til ACE-hæmmere hos patienter med hjerteinsufficiens, der behøver en sådan kombination. Kombination af aliskiren med en ARB eller en ACE-hæmmer er strengt kontraindiceret ved nyreinsufficiens eller diabetes.

CHMP's udtalelse bekræftede anbefalingerne fra agenturets Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC) fra april 2014, der efterfulgte en vurdering af dokumentationen fra flere store undersøgelser hos patienter, der i forvejen havde forskellige hjerte- og kredsløbsforstyrrelser eller type 2-sukkersyge. Disse undersøgelser viste, at kombination af en ARB med en ACE-hæmmer var forbundet med øget risiko for forhøjet kaliumindhold i blodets (hyperkaliæmi), nyrebeskadigelse eller for lavt blodtryk, sammenlignet med anvendelse af hvert lægemiddel for sig. Desuden kunne der ikke konstateres nævneværdig fordel ved dobbelt blokering hos patienter uden hjertesvigt, og fordelene fandtes kun at opveje risiciene hos en udvalgt patientgruppe med hjertesvigt, der var uegnede for andre behandlinger. Denne brede gennemgang af dokumentationen for alle RAS-aktive stoffer støttede konklusionerne af en EMA's tidligere gennemgang, der særligt vedrørte lægemidler indeholdende aliskiren.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines. Tilgængelig på:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)



CHMP's udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen, som vedtog en beslutning med gyldighed i hele EU i september 2014.

### Information til patienter

- RAS-aktive lægemidler virker ved at påvirke det hormonsystem, der regulerer blodtrykket og væskemængden i kroppen. De anvendes til behandling af sygdomme såsom forhøjet blodtryk eller hjertesvigt (hvor hjertet ikke kan pumpe blodet rundt omkring i kroppen så godt som det skal). Disse lægemidler kan inddeles i tre forskellige klasser: ARB, ACE-hæmmere og direkte renin-hæmmere (aliskiren hører til de sidstnævnte).
- Undertiden er RAS-aktive stoffer i to forskellige klasser blevet anvendt i kombination for at opnå større virkning. En gennemgang af den nyeste dokumentation har imidlertid peget på, at en sådan kombination hos de fleste patienter ikke giver øget fordel, men kan øge risikoen for lavt blodtryk, forhøjet kalium i blodet og muligvis nyreskade.
- Derfor frarådes det nu at kombinere RAS-aktive stoffer. Navnlig må patienter med sukkersygebetingede nyreproblemer ikke få en ARB i kombination med en ACE-hæmmer (anvendelse af en af disse typer lægemidler sammen med aliskiren er i forvejen forbudt til patienter med sukkersyge eller nyreproblemer).
- Hos nogle få patienter (hovedsagelig med hjertesvigt) kan der fortsat være behov for at kombinere to forskellige klasser af disse lægemidler. Når dette anses for absolut nødvendigt, skal det ske under tilsyn af speciallæge og tæt overvågning af nyrefunktion, væske- og saltbalance samt blodtryk.
- Patienter, der på nuværende tidspunkt får en kombination af disse lægemidler, eller som har betænkeligheder eller spørgsmål, skal drøfte deres behandling med lægen ved næste planlagte besøg.

### Information til sundhedspersoner

- Dobbelt RAS-blokering gennem kombineret brug af ACE-hæmmere, ARB eller aliskiren frarådes hos alle patienter baseret på den aktuelt foreliggende evidens. Navnlig bør ACE-hæmmere og ARB ikke anvendes sideløbende hos patienter med diabetisk nefropati, og de eksisterende kontraindikationer bekræftes for anvendelse af aliskiren sammen med enten en ARB eller en ACE-hæmmer hos patienter med diabetes mellitus eller moderat til svær nyreinsufficiens (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- I enkeltstående tilfælde, hvor kombineret brug af en ARB og en ACE-hæmmer anses for absolut nødvendig, skal det ske under tilsyn af speciallæge og tæt overvågning af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.
- Sådant tilsyn bør ligeledes finde sted ved den godkendte anvendelse af candesartan eller valsartan som tillægsbehandling til ACE-hæmmere hos patienter med hjerteinsufficiens. Hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens bør dobbelt blokering imidlertid begrænses til patienter, der ikke tåler mineralokortikoidantagonister og har persisterende symptomer trods anden optimal terapi.

Disse anbefalinger bygger på en detaljeret gennemgang af de foreliggende data, herunder kliniske undersøgelser, metaanalyser og publikationer, samt rådgivning fra en gruppe af eksperter i kardiovaskulær medicin.

- Der foreligger en betydelig mængde dokumentation fra store kliniske undersøgelser såsom ONTARGET<sup>1</sup>, ALTITUDE<sup>2</sup> og VA NEPHRON-D<sup>3</sup> og fra metaanalyser såsom dem, der er udført af

Makani<sup>4</sup> (med over 68 000 patienter), som viser, at dobbelt RAS-blokering gennem kombineret brug af ACE-hæmmere, ARB eller aliskiren er forbundet med større risiko end monoterapi for bivirkninger, herunder hypotension, hyperkaliæmi og nyresvigt, navnlig hos patienter med diabetisk nefropati. Dette er særlig betænkeligt, fordi disse patienter og patienter med nedsat nyrefunktion i forvejen har tendens til at få hyperkaliæmi.

- De foreliggende data om virkning tyder på, at sådan dobbelt blokering ikke indebærer nævneværdige fordele for den generelle patientpopulation, skønt visse udvalgte delpopulationer af patienter muligvis kan have fordel deraf. Hos patienter med hjerteinsufficiens er der nogen evidens for, at tilføjelse af endnu et RAS-aktivt middel kan nedsætte antallet af indlæggelser.
- De gennemgåede supplerende data bekræftede den eksisterende kontraindikation af samtidig brug af ACE-hæmmere eller ARB sammen med aliskiren-holdige produkter hos patienter med diabetes mellitus eller nyreinsufficiens (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), som bygger på data fra ALTITUDE-undersøgelsen.

Produktinformationen for alle RAS-aktive midler er blevet rettet i henhold hertil.

Litteraturhenvisninger.

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.

---

## Mere om lægemidlet

RAS-aktive lægemidler virker ved at blokere forskellige trin i renin-angiotensin-systemet (RAS).

ARB-lægemidler (indeholdende de aktive stoffer azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan eller valsartan) blokerer receptorerne for hormonet angiotensin II. Blokering af dette hormon får blodkarrene til at udvide sig og nedsætter mængden af vand, der tilbageabsorberes i nyrerne, hvorved blodtrykket sænkes.

ACE-hæmmere (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril eller zofenopril) og den direkte reninhæmmer aliskiren blokerer virkningen af særlige enzymer, der medvirker ved produktionen af angiotensin II i kroppen (ACE-hæmmere blokerer angiotensinkonverterende enzym, mens reninhæmmere blokerer enzymet renin).

RAS-aktive stoffer er godkendt i EU ved centrale og nationale godkendelsesprocedurer og fås i hele i EU under en række forskellige handelsnavne.

## Mere om proceduren

Gennemgangen af RAS-aktive lægemidler blev indledt på anmodning af den italienske lægemiddelstyrelse (AIFA) i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.

Disse oplysninger blev først gennemgået af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddel-vurdering (PRAC). Eftersom nogle RAS-aktive lægemidler er godkendt centralt, blev PRAC's anbefalinger overgivet til Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som har ansvar for alle spørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som vedtog agenturets endelige udtalelse. CHMP's udtalelse blev derefter overgivet til Europa-Kommissionen, som bekræftede den og den 4. og 9. september 2014 vedtog endelige beslutninger med gyldighed i hele EU.

## **Kontakt vores pressesekretærer**

---

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tlf. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)