



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9. september 2014
EMA/554928/2014

Reniini-angiotensiini süsteemile toimivate ravimite kombineeritud kasutamise piirang

23. mail 2014 kiitis Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee heaks toimivate ainete kombineerimise piirangu erinevatesse klassidesse kuuluvate reniini-angiotensiini süsteemi ehk hormoonsüsteemi kohta, mis kontrollib vererõhku ja vedeliku hulka organismis.

Need ravimid (mida nimetatakse reniini-angiotensiini süsteemile toimivateks aineteks) kuuluvad kolme peamisse klassi: angiotensiini retseptorite blokaatorid (ARBd, mõnikord nimetatakse ka sartaanideks), angiotensiinkonvertaasi inhibiitorid (ACE-inhibiitorid) ja otsesed reniini inhibiitorid, näiteks aliskireen. Ei soovitata kombineerida mis tahes kahte nende klasside ravimit ning eelkõige tuleks diabeediga seotud neerukahjustusega (diabeetiline nefropaatia) patsientide puhul vältida ARB kombineerimist ACE-inhibiitoriga.

Kui nende ravimite kombineerimist (kahekordne blokaad) peetakse absoluutselt vajalikuks, tuleb seda teha spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, vedelike ja soolade tasakaalu ning vererõhku. See hõlmab ARBde kandesartaani või valsartaani litsentseeritud kasutamist ACE-inhibiitoreid täiendava ravina südamepuudulikkusega patsientidel, kes vajavad sellist kombinatsiooni. Aliskireeni kombineerimine ARBde või ACE-inhibiitoritega on rangelt vastunäidustatud neil, kellel on neerukahjustus või diabeet.

Pärast seda, kui oli hinnatud mitme suure uuringuga sellistelt patsientidelt kogutud tõendeid, kellel olid varasemad südame- ja veresoonkonna haigused või 2. tüüpi diabeet, kinnitati inimravimite komitee arvamusega Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamiskomitee 2014. aasta aprilli soovitused. Nendest uuringutest nähtus, et ARB ja ACE-inhibiitorite kombineerimist seostati suurenenud hüperkaleemia- (kaaliumisisalduse suurenemine veres), neerukahjustuse- või vererõhu languse riskiga, võrreldes kummagi ravimi eraldi kasutamisega. Lisaks ei ole kahekordse blokaadi kasutamisel südamepuudulikkuseta patsientidel täheldatud ka märkimisväärset kasu ja arvatavalt ületab kasu riski üksnes valitud patsiendirühmal, kellel on südamepuudulikkus ja kellele muud raviviisid ei sobi. See ulatuslik kõigi RAS-ile toimivate ainetega seotud tõendite läbivaatamine toetab Euroopa Ravimiameti varasema ülevaate järeldusi eelkõige aliskireeni sisaldavate ravimite kohta.¹

Inimravimite komitee arvamus edastati Euroopa Komisjonile ja komisjon tegi 2014. aasta septembris kogu Euroopa Liidus kehtivad lõplikud otsused.

¹ Euroopa Ravimiamet soovib uusi vastunäidustusi ja hoiatusi aliskireeni sisaldavate ravimite kohta. Need on esitatud aadressil http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.



Teave patsientidele

- Reniini-angiotensiini süsteemile toimivad ained on ravimid, mis mõjutavad hormoonsüsteemi, mis aitab kontrollida vererõhku ja vedeliku hulka organismis. Neid aineid kasutatakse selliste haiguste ravimiseks nagu kõrge vererõhk ja südamepuudulikkus (kui süda ei suuda pumbata organismi piisaval hulgal verd). Need ravimid võivad kuuluda kolme erinevasse klassi, mida tuntakse kui ARBsid, ACE-inhibiitoreid ja otseseid reniini inhibiitoreid (viimane on näiteks ravim aliskireen).
- Mõnikord kombineeritakse kahte klassi kuuluvaid RAS-ile toimivaid aineid, et saavutada tugevamat toimet. Uusimate tõendite läbivaatamisest aga nähtus, et enamikul patsientidel ei ole sellise kombinatsiooni kasutamisest suuremat kasu ning see võib suurendada vererõhu languse, vere suurenenud kaaliumisisalduse ning võimaliku neerukahjustuse tekke riski.
- Seetõttu ei ole RAS-ile toimivate ainete kombineerimine enam soovitatav. Eelkõige tuleb ARB ja ACE-inhibiitori kombineerimist vältida diabeediga seotud neerukahjustusega patsientidel (neist kumbagi rühma kuuluva ravimi kasutamine koos aliskireeniga oli diabeedi või neerukahjustusega patsientidel juba varem keelatud).
- Vähestel (enamasti südamepuudulikkusega) patsientidel võib siiski olla meditsiiniliselt vajalik kahe nendesse klassidesse kuuluva ravimi kombineerimine. Kui seda peetakse absoluutselt vajalikuks, tehakse seda spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, vedelike ja soolade tasakaalu ning vererõhku.
- Patsiendid, kes kasutavad praegu nende ravimite kombinatsiooni või kellel on sellega seoses küsimusi või probleeme, peaksid seda oma arstiga järgmisel visiidil arutama.

Teave tervishoiutöötajatele

- Praegustele tõenditele tuginedes ei soovitata ühelgi patsiendil kasutada reniini-angiotensiini süsteemile kahekordset blokaadi, kombineerides ACE-inhibiitoreid, ARB-sid või aliskireeni. Eelkõige tuleks vältida ACE-inhibiitorite ja ARBde koosmanustamist diabeetilise nefropaatiaga patsientidel, kuna kinnitust leidis, et aliskireeni kasutamine koos ARBde või ACE-inhibiitoriga on vastunäidustatud diabeedi või mõõduka kuni raske neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidel.
- Üksikutel juhtudel, kui ARBde ja ACE-inhibiitorite kombineeritud kasutamist peetakse vältimatuks, tuleb seda teha spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ning vererõhku.
- Selline järelevalve all kasutamine peaks hõlmama ka kandesartaani või valsartaani litsentseeritud kasutamist ACE-inhibiitoreid täiendava ravina südamepuudulikkusega patsientidel. Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel aga peab kahekordne blokaad piirduma nende patsientidega, kellel esineb mineralokortikoidi antagonistide talumatus ja sümptomid püsivad optimaalsele ravile vaatamata.

Need soovitused põhinevad olemasolevate andmete, sealhulgas kliiniliste uuringute, metaanalüüside ja publikatsioonide üksikasjalikul läbivaatamisel ning ka kardiovaskulaarravimite eksperdirühma arvamusel.

- Suurtest kliinilistest uuringutest, näiteks ONTARGET¹, ALTITUDE² ja VA NEPHRON-D³ ning metaanalüüsides nagu Makani⁴ (mis hõlmas üle 68 000 patsiendi) on arvestataval hulgal tõendeid, millest nähtub, et kahekordne reniini-angiotensiini süsteemi blokaad ACE-inhibiitorite, ARBde või aliskireeni kombineerimine on eeskätt diabeetilise nefropaatiaga patsientide puhul seotud selliste

kõrvaltoimete suurema riskiga, nagu näiteks hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerupuudulikkus, võrreldes monoteeraapiaga. See on suur probleem, sest nendel patsientidel ja neerupuudulikkusega patsientidel võib hüperkaleemia niigi kergemini tekkida.

- Kätesaadavatest efektiivsuseandmetest nähtub, et selline kahekordne blokaad ei anna patsientide üldpopulatsioonis märkimisväärset kasu, kuigi mõnes valitud patsiendirühmas võib sellest kasu olla. Südamepuudulikkusega patsientide puhul on mõningaid tõendeid, et reniini-angiotensiini süsteemile toimiva teise aine lisamisel võib väheneda vajadus haiglaravi järele.
- Uuringu ALTITUDE andmetel põhinevad vastunäidustused ACE-inhibiitorite või ARBde ning aliskireeni sisaldavate toodete koosmanustamisele diabeedi või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel leidsid täiendavate andmete läbivaatamisel kinnitust.

Kõigi reniini-angiotensiini süsteemile toimivate ainete ravimiteavet on vastavalt muudetud.

Viited.

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.

Ravimi lisateave

Reniini-angiotensiini süsteemile toimivad ained avaldavad mõju, blokeerides reniini-angiotensiini süsteemi erinevaid etappe.

ARBd (mis sisaldavad aktiivseid toimeaineid asilsartaan, kandesartaan, eprosartaan, irbesartaan, losartaan, olmesartaan, telmisartaan või valsartaan) blokeerivad hormooni angiotensiin II retseptoreid. Selle hormooni toime blokeerimine võimaldab veresoontel laieneda ning aitab vähendada neerudest tagasiimenduva vee hulka, vähendades seega vererõhku organismis.

ACE-inhibiitorid (benasepriil, kaptopriil, tsilasapriil, delapriil, enalapriil, fosinopriil, imidapriil, lisinopriil, moeksipriil, perindopriil, kvinapriil, ramipriil, spirapriil, trandolapriil või zofenopriil) ja otsene reniini inhibiitor aliskireen blokeerivad teatud selliste ensüümide toime, mis osalevad organismis angiotensiin II tekkes (ACE-inhibiitorid blokeerivad angiotensiinkonvertaasi ning reniini inhibiitorid blokeerivad ensüümi nimega reniin).

Reniini-angiotensiini süsteemile toimivatele ainetele on Euroopa Liidus antud müügiluba nii kesksete kui riiklike heakskiitmismenetlustega ning need on Euroopa Liidus erinevate kaubanimetuste all laialt saadaval.

Lähemalt menetlusest

Reniini-angiotensiini süsteemile toimivate ainete läbivaatamine algatati Itaalia ravimiameti (AIFA) taotlusel vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31.

Need andmed vaatas kõigepealt läbi ravimiohutuse riskihindamiskomitee. Kuna reniini-angiotensiini süsteemile toimivale mõnele ainele on müügiluba antud tsentraalselt, saadeti ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel inimravimite komiteele, kes vastutab inimtervishoigus kasutatavate ravimitega seotud küsimuste eest, ja kes võttis vastu ravimiameti lõpliku arvamuse. Inimravimite komitee arvamus edastati Euroopa Komisjonile, kes selle kinnitas ja andis 4. ja 9. septembril 2014. aastal välja kogu Euroopa Liidus kehtivad lõplikud otsused.

Pressiesindajate kontaktandmed

Monika Benstetter või Martin Harvey Allchurch

Tel: +44 (0)20 3660 8427

E-post: press@ema.europa.eu