



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9. rujna 2014.  
EMA/554928/2014

## Ograničenje u kombiniranoj primjeni lijekova koji utječu na renin-angiotenski sustav (RAS)

Dana 23. svibnja 2014., Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove potvrdilo je ograničenja vezana uz kombiniranje različitih kategorija lijekova koji djeluju na renin-angiotenski sustav (RAS), hormonski sustav koji regulira omjer krvnog tlaka i tekućine u tijelu.

Ovi lijekovi (naziva lijekovi koji djeluju na RAS) ubrajaju se u tri različite klase: blokatori receptora angiotenzina (ARB-ovi, koji se ponekad nazivaju sartani), inhibitore enzima, koji konvertiraju angiotenzin (inhibitore ACE-a) i izravni inhibitori renina, poput aliskirena. Ne preporuča se kombiniranje lijekova iz bilo koje dvije prethodno navedene klase, a posebice, se ARB u kombinaciji s inhibitorom ACE-a ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem bubrega povezanim s dijabetesom (s dijabetičkom nefropatijom).

U slučaju kada se kombinacija ovih lijekova (dvostruka inhibicija) smatra potpuno neophodnom, ista mora nastupiti samo pod specijalističkim nadzorom i predmetom je učestalog praćenja funkcije bubrega, omjera tekućine i soli te krvnoga tlaka. Ovo bi uključivalo odobrenu primjenu ARB-ova kandesartana ili valsartana kao dodatne terapije uz inhibitore ACE-a u bolesnika sa zatajenjem srca, a u kojih je potrebna takva kombinacija. Kombinacija aliskirena s ARB-om ili inhibitorom ACE-a najstrože je kontraindicirana u bolesnika s oštećenjem bubrega ili dijabetesom.

Mišljenje CHMP-a potvrđeno je preporukama koje je iznio Odbor za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Agenciji u travnju 2014. po provedenom pregledu dokaza dostupnih iz nekoliko velikih ispitivanja provedenih u bolesnika s različitim postojećim poremećajima srca i cirkulacije ili s dijabetesom tipa 2. Ovim je ispitivanjima utvrđeno da je kombinacija ARB-a s inhibitorom ACE-a povezana s povišenim rizikom od hiperkalemije (povećana količina natrija u krvi), oštećenjem bubrega ili niskim krvnim tlakom u usporedbi s monoterapijom bilo kojim drugim lijekom. Nadalje, druge značajne koristi primjene dualne inhibicije nisu uočene u bolesnika bez srčanog zastoja te je smatrano da koristi nadmašuju rizik samo u odabranoj grupi bolesnika s zatajenjem srca u kojih druge vrste terapija nisu smatrane primjerenima. Ovaj širok pregled dokaza povezanih sa svim lijekovima koji djeluju na RAS govori u prilog zaključcima prethodnog pregleda provedenog od strane EMA-e vezanog izričito uz lijekove koji sadrže aliskiren.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Europska agencija za lijekove preporučila je nove kontraindikacije i upozorenja za lijekove koji sadrže aliskiren. Dostupno na stranici:  
[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)



Mišljenje CHMP-a prosljeđeno je Europskoj komisiji, koja je usvojila zaključnu odluku primjenjivu na razini EU-a u rujnu 2014.

### Informacije za bolesnike

- Lijekovi koji djeluju na RAS su lijekovi koji djeluju na hormonski sustav koji pomaže u kontroliranju krvnoga tlaka i količine tekućine u tijelu. Koriste se za liječenje stanja poput visokog krvnog tlaka ili srčanog zatajenja (u slučaju kada srce ne može kolati krv kroz tijelo u mjeri u kojoj je to potrebno). Ovi lijekovi mogu dolaziti iz tri različite klase poznate pod nazivima ARB-ovi, inhibitori ACE-a i izravni inhibitori renina (pri čemu potonje najbolje predstavlja lijek aliskiren).
- U pojedinim slučajevima kombinirani su lijekovi koji djeluju na RAS iz dvije različite kategorije sa ciljem povećavanja učinka. No, na temelju pregleda posljednjeg dokaza donijet je zaključak da u slučaju većine bolesnika takva kombinacija ne povećava koristi, te da može povećati rizik od krvnog tlaka, povisiti razinu natrija u krvi i uzrokovati moguće oštećenje bubrega.
- Kombiniranje lijekova koji djeluju na RAS se stoga više ne preporučuje. ARB s inhibitorom ACE-a se posebice ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem bubrega povezanim s dijabetesom (primjena bilo kojeg tipa ovih lijekova s aliskirenom već je zabranjena u bolesnika s dijabetesom ili oštećenjem bubrega).
- U slučaju manjeg broja bolesnika (u većini slučajeva uslijed zatajenja srca), može još uvijek postojati medicinska potreba za kombiniranjem dvije klase ovih lijekova. Ukoliko se ovo smatra u potpunosti neophodnim, isto će se provesti uz nadzor specijaliste uz strogo praćenje funkcije bubrega, omjera tekućine i soli te krvnoga tlaka.
- Bolesnici koji trenutno uzimaju kombinaciju ovih lijekova ili koji imaju bilo kakvih razloga za zabrinutost ili pitanja, trebaju sa svojim liječnikom razgovarati o svojoj terapiji pri sljedećoj redovitoj kontroli.

### Informacije za zdravstvene djelatnike

- Na temelju trenutno dostupnih dokaza, ne preporuča se terapija dualnom inhibicijom RAS-a koja se provodi kombiniranom primjenom inhibitora ACE-a, ARB-ova ili aliskirena u slučaju bilo kojih bolesnika. Inhibitori ACE-a i ARB-ovi ne smiju se, posebice, istovremeno koristiti u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom, te su potvrđene postojeće kontraindikacije za promjenu aliskirena bilo s ARB-om ili inhibitorom ACE-a u bolesnika s dijabetesom melitusom ili umjerenim do ozbiljnim oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- U pojedinim slučajevima kada se kombinirana primjena ARB-a i inhibitora ACE-a smatra apsolutno neophodnom, ista se mora provesti pod nadzorom specijaliste uz strogo praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnoga tlaka.
- Takva kontrolirana primjena uključivala bi odobrenu primjenu kandesartana ili valsartana kao dodatne terapije uz inhibitore ACE-a u bolesnika sa zatajenjem srca. No, u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca, dvostruke blokade treba ograničiti na mineralokortikoidne antagoniste te u slučaju simptoma koji se ne mogu ukloniti usprkos optimalnoj terapiji.

Ove se preporuke temelje na detaljnom pregledu dostupnih podataka, uključujući klinička ispitivanja, meta analize i publikacije, ako i savjetu grupe stručnjaka za kardiovaskularnu medicinu.

- Dostupna je značajna količina dokaza iz velikih ispitivanja poput ONTARGET<sup>1</sup>, ALTITUDE<sup>2</sup> i VA NEPHRON-D<sup>3</sup> te iz meta analiza poput Makani<sup>4</sup> (obuhvaćajući 68.000 bolesnika) koji dokazuje da je

dualna terapija blokade RAS-a putem kombinirane primjene inhibitora ACE-a, inhibitora ARB-ova ili aliskirena povezana s povećanim rizikom od nuspojava, uključujući hipotenziju, hiperkalemiju i zatajenje bubrega u usporedbi s monoterapijom, posebice u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom. Ovo je poseban razlog za zabrinutost budući da su ovi bolesnici i bolesnici s oštećenjem bubrega već skloni razvoju hiperkalemije.

- Dostupni podaci o djelotvornosti ukazuju da ovakvi dualni inhibitori ne pružaju značajnu korist općoj populaciji bolesnika, iako bi određene podpopulacije bolesnika mogle imati koristi. U bolesnika sa zatajenjem srca, postoje određeni dokazi da dodatak drugog lijeka koji djeluje na RAS može smanjiti broj hospitalizacija.
- Na temelju pregledanih dodatnih podataka potvrđena je postojeća kontraindikacija za istovremenu primjenu inhibitora ACE-a ili ARB-ova s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika s dijabetesom melitusom ili oštećenjem bubrega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), koja se temeljila na podacima ispitivanja ALTITUDE.

Informacije o proizvodu za sve lijekove koji sadrže RAS su primjereno dopunjene.

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.

---

## Više o lijeku

Lijekovi koji djeluju na RAS blokiraju različite faze renin-angiotenskog sustava (RAS).

ARB-ovi (koji sadrže djelatne tvari poput azilsartana, kandesartana, eprosartana, irbesartana, losartana, olmesartana, telmisartana ili valsartana) inhibiraju receptore za hormone naziva angiotensin II. Inhibirajući djelovanje ovog hormona omogućuje se širenje krvnim žilama i pomaže se pri smanjivanju količine vode koju bubrezi ponovno apsorbiraju, te se stoga smanjuje krvni tlak u tijelu.

Inhibitori ACE-a (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril ili zofenopril) i izravan inhibitor renina aliskiren inhibiraju djelovanje specifičnih enzima uključenih u stvaranje angiotenzina II u tijelu (inhibitori ACE-a inhibiraju enzim koji konvertira angiotenzin, dok inhibitori renina inhibiraju enzim naziva renin).

Lijekovi koji djeluju na RAS odobreni su u Europskoj uniji (EU) putem središnjih i nacionalnih postupaka odobrenja i dostupni su širom EU-a pod različitim trgovačkim nazivima.

## **Više o postupku**

Pregled lijekova koji djeluju na RAS započeo je na zahtjev Talijanske agencije za lijekove (AIFA), sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ.

Pregled ovih podataka prvo je proveo Odbor za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC). Budući da su pojedini lijekovi koji djeluju na RAS središnje odobreni, preporuke PRAC-a dostavljene su Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP), odgovornom za pitanja lijekova za primjenu kod ljudi, koje je usvojilo konačno mišljenje Agencije. Mišljenje CHMP-a zatim je prosljeđeno Europskoj komisiji, koja ga je potvrdila i usvojila kao svoju konačnu odluku valjanu na razini EU-a dana 4. i 9. rujna 2014.

### **Kontaktirajte naše djelatnike za medije**

---

Monika Benstetter ili Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 3660 8427

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