



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 ta' Settembru 2014  
EMA/554928/2014

## Restrizzjoni tal-użu kkombinat ta' mediċini li jaffettwaw is-sistema renin-angjotensini (RAS)

Fit-23 ta' Mejju 2014, il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini approva restrizzjonijiet dwar il-kombinazzjoni ta' klassijiet differenti ta' mediċini li jaġixxu fuq is-sistema renin-angjotensini (RAS), sistema ta' ormoni li tikkontrolla l-pressjoni tad-demm u l-volum ta' fluwidi fil-ġisem.

Dawn il-mediċini (imsejħin aġenti b'azzjoni RAS) jappartjenu għal tliet klassijiet ewlenin: imblokkaturi tar-riċettur ta' angjotensini (ARBs, kultant magħrufin bħala sartans), inibituri tal-enzimi li jikkonvertu angjotensini (inibituri ACE) u inibituri diretti ta' renin bħal aliskiren. Il-kombinazzjoni ta' mediċini minn kwalunkwe tnejn minn dawn il-klassijiet mhijiex rakkomandata u, b'mod partikolari, pazjenti bi problemi fil-kliewi relatati mad-dijabete (nefropatija dijabetika) m'għandhomx jingħataw ARB flimkien ma' inibitur ACE.

Fejn jitqies assolutament neċessarju li dawn il-mediċini jingħataw flimkien (imblokk doppju), dan għandu jsir taħt superviżjoni speċjalizzata b'monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi, tal-bilanċ bejn il-fluwidi u l-melħ, u tal-pressjoni tad-demm. Dan ikun jinkludi l-użu liċenzjat tal-ARBs candesartan jew valsartan bħala terapija addizzjonali għal inibituri ACE f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb li jkunu jeħtieġu kombinazzjoni bħal din. L-għoti ta' aliskiren flimkien ma' ARB jew inibitur ACE huwa strettament kontraindikata f'dawk li għandhom indeboliment tal-kliewi jew dijabete.

L-opinjoni tas-CHMP ikkonfermat ir-rakkomandazzjonijiet magħmula mill-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC) tal-Aġenzija f'April 2014, wara valutazzjoni tal-evidenza minn diversi studji kbar f'pazjenti b'disturbi varji tal-qalb jew taċ-ċirkolazzjoni li kienu jeżistu minn qabel, jew bid-dijabete tat-tip 2. Dawn l-istudji sabu li l-għoti flimkien ta' ARB u ta' inibitur ACE kien assoċjat ma' riskju ikbar ta' iperkalemija (livell ogħla ta' potassju fid-demm), ħsara fil-kliewi jew pressjoni baxxa tad-demm meta mqabbel mal-użu ta' mediċina minnhom waħedha. Barra minn hekk, ma ġie nnotat ebda benefiċċju sinifikanti mill-imblokk doppju f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb u l-benefiċċji tqiesu ikbar mir-riskju biss fi grupp magħżul ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb li fihom, kuri oħrajn ma kinux adattati. Din ir-reviżjoni wiesgħa tal-evidenza relatata mal-aġenti kollha b'azzjoni RAS sostniet il-konkluzjonijiet ta' reviżjoni preċedenti tal-EMA relatata speċifikament ma' mediċini li fihom aliskiren.<sup>1</sup>

L-opinjoni tas-CHMP ġiet mgħoddija lill-Kummissjoni Ewropea, li ħarġet deċiżjonijiet finali validi fl-UE kollha f'Settembru 2014.

<sup>1</sup> L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini tirrakkomanda kontraindikazzjonijiet u twissijiet ġodda għall-mediċini li fihom aliskiren. Disponibbli fuq: [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)



## Informazzjoni lill-pazjenti

- L-aġenti b'azzjoni RAS huma mediċini li jaġixxu fuq is-sistema tal-ormoni li tgħin sabiex jiġu kkontrollati l-pessjoni tad-demem u l-ammont ta' fluwidi fil-ġisem. Dawn jintużaw sabiex jikkuraw kundizzjonijiet bħal pressjoni għolja tad-demem jew insuffiċjenza tal-qalb (meta l-qalb ma tkunx tista' tippompja d-demem madwar il-ġisem tajjeb daqskemm imissha). Dawn il-mediċini jistgħu jkunu ta' tliet klassijiet differenti magħrufin bħala ARBs, inibituri ACE u inibituri diretti ta' renin (tal-aħħar irrapprezentat mill-mediċina aliskiren).
- Aġenti b'azzjoni RAS minn żewġ klassijiet differenti xi drabi ntużaw flimkien għal effett ikbar. Madankollu, revizzjoni tal-evidenza l-aktar reċenti ssuġġeriet li fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, din il-kombinazzjoni ma żzidx il-benefiċċji, u tista' żżid ir-riskji ta' pressjoni baxxa tad-demem, livell ogħla ta' potassju fid-demem u ħsara possibbli fil-kliwi.
- Għaldaqstant, l-għoti flimkien ta' aġenti b'azzjoni RAS mhux iktar irrakkomandat. B'mod partikolari, pazjenti li għandhom problemi tal-kliwi marbutin mad-dijabete ma għandhomx jingħataw ARB flimkien ma' inibitur ACE (l-użu ta' xi wieħed minn dawn it-tipi ta' mediċini ma' aliskiren diġà huwa pprojbit f'pazjenti bid-dijabete jew bi problemi tal-kliwi).
- F'għadd żgħir ta' pazjenti (il-biċċa l-kbira b'insuffiċjenza tal-qalb) xorta jista' jkun hemm il-ħtieġa medika li jiġu kkombinati żewġ klassijiet ta' dawn il-mediċini. Meta dan jitqies assolutament neċessarju, dan għandu jsir taħt supervizzjoni speċjalizzata b'monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, il-bilanċ bejn il-fluwidi u l-melħ, u l-pessjoni tad-demem.
- Pazjenti li bħalissa qegħdin jieħdu kombinazzjoni ta' dawn il-mediċini, jew li għandhom xi tħassib jew mistoqsijiet, għandhom jiddiskutu l-medikazzjoni tagħhom mat-tabib tagħhom fl-appuntament regolari tagħhom li jmiss.

## Informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

- Abbażi tal-evidenza attwali, it-terapija tal-imblokk RAS doppju permezz tal-użu flimkien ta' inibituri ACE, ARBs jew aliskiren mhijiex irrakkomandata fi kwalunkwe pazjent. B'mod partikolari, l-inibituri ACE u l-ARBs ma għandhomx jintużaw b'mod konkomitanti f'pazjenti b'nefropatija dijabetika, u l-kontraindikazzjonijiet eżistenti dwar l-użu ta' aliskiren jew ma' ARB jew ma' inibitur ACE f'pazjenti bid-dijabete mellitus jew b'indeboliment renali moderat sa sever ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) huma kkonfermati.
- F'każijiet individwali fejn l-użu flimkien ta' ARB u inibitur ACE jitqies assolutament essenzjali, dan għandu jsir taħt supervizzjoni speċjalizzata b'monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali, l-elettroliti u l-pessjoni tad-demem.
- Użu bħal dan taħt supervizzjoni jkun jinkludi l-użu liċenzjat ta' candesartan jew valsartan bħala terapija addizzjonali għal inibituri ACE f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb. Madankollu, f'pazjenti b'insuffiċjenza kronika tal-qalb, l-imblokk doppju għandu jkun limitat għal dawm li huma intolleranti għal antagonisti mineralokortikoidi u li għandhom sintomi persistenti minkejja terapija ottimali oħra.

Dawn ir-rakkomandazzjonijiet huma bbażati fuq revizzjoni dettaljata tad-dejta disponibbli, inklużi provi kliniċi, metaanalizijiet u pubblikazzjonijiet, kif ukoll fuq pariri minn grupp ta' esperti tal-mediċina kardjovaskulari.

- Hemm evidenza konsiderevoli minn provi kliniċi kbar bħal ONTARGET<sup>1</sup>, ALTITUDE<sup>2</sup> u VA NEPHRON-D<sup>3</sup> u minn metaanalizijiet bħal dik ta' Makani<sup>4</sup> (li tinvolvi iktar minn 68,000 pazjent) li turi li l-

imblokk doppju tar-RAS permezz tal-użu kkombinat ta' inibituri ACE, ARBs jew aliskiren huwa assoċjat ma' riskju ikbar ta' avvenimenti avversi, inklużi ipotensjoni, iperkalemija u indeboliment renali meta mqabbel mal-monoterapija, b'mod partikolari f'pazjenti b'nefropatija dijabetika. Dan huwa partikolarment ta' tħassib, peress li dawn il-pazjenti u pazjenti b'indeboliment renali huma digà suxxettibbli li jiżviluppaw iperkalemija.

- Id-dejta disponibbli dwar l-effikaċja tindika li imblokk doppju bħal dan ma jipprovdi benefiċċju sinifikanti fil-popolazzjoni ġenerali tal-pazjenti, għalkemm xi sottopopolazzjonijiet magħżula ta' pazjenti għandhom mnejn jibbenefikaw. F'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, hemm xi evidenza li ż-żieda tat-tieni aġent b'azzjoni RAS tista' tnaqqas ir-rikoveri l-isptar.
- Il-kontraindikazzjoni eżistenti dwar l-użu konkomitanti ta' inibituri ACE jew ARBs ma' prodotti li fihom aliskiren f'pazjenti bid-dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), li hija bbażata fuq id-dejta tal-istudju ALTITUDE, ġiet ikkonfermata fid-dawl tad-dejta addizzjonali riveduta.

L-informazzjoni dwar il-prodott għall-aġenti kollha b'azzjoni RAS ġiet emendata bix-xieraq.

Referenzi.

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. (Investigaturi ONTARGET). 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. (Investigaturi ALTITUDE). 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. (Investigaturi VA NEPHRON-D). 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.

---

## Iktar dwar il-mediċina

L-aġenti b'azzjoni RAS jaħdmu billi jimblokkaw stadji differenti tas-sistema renin-angiotensin (RAS).

L-ARBs (li fihom is-sustanzi attivi azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan jew valsartan) jimblokkaw ir-riċetturi ta' ormon imsejjaħ anġjotensin II. L-imblokk tal-azzjoni ta' dan l-ormon jippermetti t-twessigħ tal-vini u l-arterji u jgħin biex jitnaqqas l-ammont ta' ilma assorbit mill-ġdid mill-kliwi, u b'hekk inaqqas il-pressjoni tad-demm fil-ġisem.

L-inibituri ACE (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril jew zofenopril) u l-inibitur dirett ta' renin aliskiren jimblokkaw l-azzjonijiet ta' enzimi speċifiċi involuti fil-produzzjoni ta' angiotensin II fil-ġisem (l-inibituri ACE jimblokkaw l-enzima li tikkonverti l-angiotensin, waqt li l-inibituri ta' renin jimblokkaw enzima msejjaħ renin).

L-aġenti b'azzjoni RAS ġew awtorizzati fl-Unjoni Ewropea (UE) permezz ta' proċeduri ta' approvazzjoni centrali u nazzjonali u huma disponibbli b'mod komuni fl-UE taħt varjetà ta' ismijiet kummerċjali.

## **Iktar dwar il-proċedura**

Ir-reviżjoni dwar l-aġenti b'azzjoni RAS inbdiet fuq talba tal-Aġenzija Taljana tal-Mediċini (AIFA), skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE.

Reviżjoni ta' din id-dejta twettqet l-ewwel mill-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC). Billi xi aġenti b'azzjoni RAS ġew awtorizzati ċentralment, ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC intbagħtu lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu tal-Bniedem (CHMP), li huwa responsabbli mill-kwistjonijiet li jirrigwardaw il-mediċini għall-użu mill-bniedem, li adotta l-opinjoni finali tal-Aġenzija. L-opinjoni tas-CHMP imbagħad ġiet mgħoddija lill-Kummissjoni Ewropea, li kkonfermatha u ħarġet deċiżjonijiet finali, validi fl-UE kollha, fl-4 u d-9 ta' Settembru 2014.

## **Ikkuntattja lill-uffiċjali tagħna tal-istampa**

---

Monika Benstetter jew Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 3660 8427

Indirizz elettroniku: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)