



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 de setembro de 2014
EMA/554928/2014

Restrição da utilização combinada de medicamentos modificadores do sistema renina-angiotensina (SRA)

Em 23 de maio de 2014, o Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos aprovou restrições relativas à utilização combinada de diferentes classes de medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina (SRA), um sistema hormonal que controla a tensão arterial e o volume de fluidos no organismo.

Estes medicamentos (os chamados agentes com ação sobre o SRA) pertencem a três classes principais: antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA, por vezes conhecidos como sartanos), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA) e inibidores diretos da renina, tal como o aliscireno. Não é aconselhável a utilização combinada de medicamentos de quaisquer duas destas classes e, mais especificamente, os doentes com problemas renais relacionados com a diabetes (nefropatia diabética) não devem receber um ARA com um inibidor da ECA.

Sempre que é considerada absolutamente necessária, a utilização combinada destes medicamentos (bloqueio duplo) deve ser realizada por um médico especialista, que deverá fazer a monitorização da função renal, do equilíbrio dos fluidos e dos eletrólitos e da tensão arterial. Tal inclui a utilização aprovada dos ARA candesartan ou valsartan como terapêutica adjuvante dos inibidores da ECA em doentes com insuficiência cardíaca que necessitam dessa utilização combinada. A utilização combinada de aliscireno com um ARA ou inibidor da ECA em doentes com insuficiência renal ou diabetes está rigorosamente contraindicada.

O parecer do CHMP confirmou as recomendações feitas pelo Comitê de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) em abril de 2014, na sequência da avaliação das evidências obtidas em vários estudos de grandes dimensões realizados em doentes com diversas patologias cardíacas e circulatórias preexistentes ou com diabetes tipo 2. Constatou-se nestes estudos que a utilização combinada de um ARA e de um inibidor da ECA esteve associada ao aumento do risco de hipercalemia (nível aumentado de potássio no sangue), danos renais ou hipotensão, quando comparada com a utilização de cada medicamento separadamente. Além disso, não se observaram benefícios significativos com o bloqueio duplo nos doentes sem insuficiência cardíaca e considerou-se que os benefícios eram superiores ao risco apenas num grupo restrito de doentes com insuficiência cardíaca em que a utilização de outros medicamentos não é recomendada. Esta ampla revisão das evidências relacionadas com todos os



agentes com ação sobre o SRA confirmou as conclusões de uma revisão anterior realizada pela EMA especificamente relacionada com os medicamentos contendo aliscireno.¹

O parecer do CHMP foi remetido para a Comissão Europeia, a qual emitiu decisões finais válidas em toda a UE em setembro de 2014.

Informações destinadas aos doentes

- Os agentes com ação sobre o SRA são medicamentos com ação num sistema hormonal que ajuda a controlar a tensão arterial e a quantidade de fluidos no organismo. São utilizados para tratar doenças como a hipertensão (tensão alta) ou insuficiência cardíaca (quando o coração não consegue bombear sangue suficiente para o corpo todo tal como deveria). Estes medicamentos pertencem a três classes diferentes, conhecidas como ARA, inibidores da ECA e inibidores diretos da renina (os últimos representados pelo medicamento aliscireno).
- Por vezes, foram utilizados em simultâneo agentes com ação sobre o SRA pertencentes a duas classes diferentes, para um aumento do efeito. Contudo, uma revisão das mais recentes evidências sugeriu que, na maioria dos doentes, esse tipo de utilização combinada não aumenta as vantagens, mas pode aumentar os riscos de hipotensão (tensão baixa), nível acrescido de potássio no sangue e possíveis lesões nos rins.
- Por conseguinte, a utilização combinada de agentes com ação sobre o SRA deixou de ser recomendada. Mais especificamente, os doentes que sofrem de problemas renais relacionados com a diabetes não devem utilizar um ARA associado a um inibidor da ECA (a utilização de qualquer um destes tipos de medicamento com o aliscireno já é proibida nos doentes com diabetes ou problemas renais).
- Num número reduzido de doentes (essencialmente com insuficiência cardíaca), pode continuar a existir a necessidade clínica de associação de duas classes destes medicamentos. Sempre que é considerada absolutamente necessária, essa utilização combinada será realizada por um médico especialista, que deverá fazer a monitorização da função renal, do equilíbrio dos fluidos e dos eletrólitos e da tensão arterial.
- Os doentes que estejam a tomar uma associação destes medicamentos ou que tenham preocupações ou dúvidas devem falar com o médico sobre esta medicação na próxima consulta marcada.

Informações destinadas aos profissionais de saúde

- Com base nas evidências atuais, está contraindicada em qualquer doente a terapêutica de bloqueio duplo do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, ARA ou aliscireno. Mais especificamente, os inibidores da ECA e os ARA não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética e confirmam-se as contraindicações existentes relativas à utilização do aliscireno com um ARA ou um inibidor da ECA em doentes com diabetes mellitus ou com insuficiência renal moderada ou grave (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- Nos casos individuais em que a utilização combinada de um ARA e um inibidor da ECA é considerada absolutamente fundamental, esta deve ser feita sob supervisão especializada, com monitorização rigorosa da função renal, dos eletrólitos e da tensão arterial.

¹ A Agência Europeia de Medicamentos recomenda novas contraindicações e advertências para os medicamentos contendo aliscireno. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1

- Esse uso supervisionado inclui a utilização aprovada de candesartan ou valsartan como terapêutica adjuvante dos inibidores da ECA em doentes com insuficiência cardíaca. Contudo, nos doentes com insuficiência cardíaca crónica, o bloqueio duplo deve ser limitado aos doentes considerados intolerantes aos antagonistas dos mineralocorticoides e com sintomas persistentes, apesar da utilização de outra terapêutica ideal.

Estas recomendações baseiam-se numa revisão detalhada dos dados disponíveis, incluindo ensaios clínicos, meta-análises e publicações, além do aconselhamento prestado por um grupo de especialistas em medicina cardiovascular.

- Existem evidências consideráveis, provenientes de ensaios clínicos de grandes dimensões, tais como ONTARGET¹, ALTITUDE² e VA NEPHRON-D³, e de meta-análises, como a da autoria de Makani⁴ (que inclui mais de 68 000 doentes), que demonstram conclusivamente que o bloqueio duplo do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, ARA ou aliscireno está associado a um aumento do risco de acontecimentos adversos, incluindo hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal, em comparação com a monoterapia, em particular em doentes com nefropatia diabética. Isto é particularmente preocupante, visto que estes doentes e os doentes com compromisso renal já têm propensão para desenvolver hipercalemia.
- Os dados de eficácia disponíveis indicam que um bloqueio duplo não proporciona um benefício significativo na população em geral, ainda que algumas subpopulações selecionadas de doentes possam ser beneficiadas. Nos doentes com insuficiência cardíaca, existem algumas evidências de que a adição de um segundo agente com ação sobre o SRA pode reduzir os internamentos hospitalares.
- A contraindicação existente para a utilização concomitante dos inibidores da ECA ou ARA com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²), baseada nos dados do estudo ALTITUDE, foi confirmada à luz dos dados adicionais revistos.

A informação do medicamento para todos os agentes com ação sobre o SRA foi alterada em conformidade.

Referências:

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.

Informações adicionais sobre o medicamento

Os agentes com ação sobre o SRA atuam bloqueando diferentes fases do sistema renina-angiotensina (SRA).

Os ARA (que contêm as substâncias ativas azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan ou valsartan) bloqueiam os recetores para uma hormona chamada angiotensina II. O bloqueio da ação desta hormona permite que os vasos sanguíneos se dilatem e ajuda a reduzir a quantidade de água reabsorvida pelos rins, reduzindo desse modo a tensão arterial no organismo.

Os inibidores da ECA (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, espirapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril ou zofenopril) e o inibidor direto da renina chamado aliscireno bloqueiam as ações de enzimas específicas envolvidas na produção da angiotensina II no organismo (os inibidores da ECA bloqueiam a enzima de conversão da angiotensina, ao passo que os inibidores da renina bloqueiam uma enzima chamada renina).

Os agentes com ação sobre o SRA foram autorizados na União Europeia (UE) através de procedimentos de autorização a nível central e nacional e estão amplamente disponíveis na UE sob uma diversidade de nomes comerciais.

Informações adicionais sobre o procedimento

A revisão dos agentes com ação sobre o SRA surgiu na sequência de um pedido da Agência de Medicamentos italiana (AIFA), nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE.

A revisão destes dados foi realizada em primeiro lugar pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC). Na medida em que alguns agentes com ação sobre o SRA receberam uma autorização central, as recomendações do PRAC foram enviadas para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável pelas questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer final da Agência. O parecer do CHMP foi, de seguida, remetido para a Comissão Europeia, a qual o confirmou e emitiu decisões finais, válidas em toda a UE, em 4 e 9 de setembro de 2014.

Contactar os nossos assessores de imprensa

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu