



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 septembrie 2014  
EMA/554928/2014

## Restricționarea utilizării combinației de medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină (SRA)

La 23 mai 2014, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al Agenției Europene pentru Medicamente a aprobat restricțiile privind asocierea claselor diferite de medicamente cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină (SRA), un sistem hormonal care reglează tensiunea arterială și volumul de lichide din organism.

Aceste medicamente (numite medicamente cu acțiune asupra SRA) fac parte din trei clase principale: blocantele receptorilor de angiotensină (BRA, denumiți uneori și sartani), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ai ECA) și inhibitorii direcți ai reninei, cum ar fi aliskirenul. Este contraindicată combinația de medicamente care fac parte din oricare două dintre aceste clase și, în special, la pacienții cu insuficiență renală asociată cu diabetul (nefropatie diabetică), este contraindicată administrarea unei blocante BRA în asociere cu un inhibitor al ECA.

Atunci când combinația dintre aceste medicamente este considerată absolut necesară (blocarea dublă), aceasta trebuie administrată sub supravegherea unui medic specialist, cu monitorizarea atentă a funcției renale, a echilibrului hidro-electrolitic și a tensiunii arteriale. Aceasta ar urma să includă utilizarea autorizată a blocantelor BRA, candesartan sau valsartan, ca terapie adjuvantă la tratamentul cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă, la care se impune administrarea unei astfel de combinații. Combinația dintre aliskiren cu o blocantă BRA sau cu un inhibitor al ECA este strict contraindicată la pacienții cu insuficiență renală sau diabet.

Avizul CHMP a confirmat recomandările Comitetului consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al agenției din aprilie 2014, ca urmare a evaluării dovezilor provenite din mai multe studii de amploare efectuate pe pacienți cu diferite tulburări cardiovasculare pre-existente sau cu diabet de tip 2. Aceste studii au demonstrat că utilizarea unei combinații dintre o blocantă BRA și un inhibitor al ECA a fost asociată cu un risc crescut de hiperkaliemie (concentrații ridicate de potasiu în sânge), afecțiuni renale sau hipotensiune, comparativ cu utilizarea oricăruia dintre aceste medicamente în monoterapie. În plus, la pacienții fără insuficiență cardiacă, nu a fost observat niciun beneficiu semnificativ asociat cu blocarea dublă și s-a considerat că beneficiile au fost mai mari decât riscurile numai la un grup selectat de pacienți cu insuficiență cardiacă, la care alte tratamente au fost neadecvate. Această evaluare de amploare a dovezilor privind toate medicamentele cu acțiune asupra



SRA a susținut concluziile unei evaluări anterioare a EMA legată în mod specific de medicamentele care conțin aliskiren.<sup>1</sup>

Avizul CHMP a fost transmis Comisiei Europene, care a emis deciziile finale valabile pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE), în septembrie 2014.

### **Informații pentru pacienți**

- Medicamentele cu acțiune asupra SRA sunt medicamente care acționează asupra unui sistem hormonal care ajută la reglarea tensiunii arteriale și a cantității de lichide din organism. Acestea se utilizează în tratamentul unor afecțiuni cum ar fi hipertensiunea arterială sau insuficiența cardiacă (când inima nu poate să pompeze eficient sângele prin organism). Aceste medicamente pot fi clasificate în trei categorii, cunoscute sub numele de blocante BRA, inhibitori ai ECA și inhibitori direcți ai reninei (ultima categorie fiind reprezentată de medicamentul aliskiren).
- Uneori, medicamentele cu acțiune asupra SRA din două clase diferite au fost combinate pentru a se obține un efect crescut. Cu toate acestea, o evaluare a celor mai recente dovezi a sugerat că, la majoritatea pacienților, o astfel de combinație nu sporește beneficiile și poate crește riscurile de hipotensiune arterială, valori crescute ale potasiului în sânge și posibile afecțiuni renale.
- Prin urmare, nu mai este recomandată combinarea medicamentelor cu acțiune asupra SRA. În special, pacienților care prezintă insuficiență renală asociată cu diabet nu trebuie să li se administreze o blocantă BRA împreună cu un inhibitor al ECA (utilizarea oricărui medicament dintre aceste tipuri în asociere cu aliskiren este interzisă deja la pacienții cu diabet sau cu afecțiuni renale).
- Este posibil ca la un număr mic de pacienți (mai ales la cei cu insuficiență cardiacă) să existe în continuare o necesitate medicală de a combina două dintre aceste clase de medicamente. Atunci când acest lucru este considerat absolut necesar, tratamentul va fi efectuat sub supravegherea unui medic specialist, cu monitorizarea atentă a funcției renale, a echilibrului hidro-electrolitic și a tensiunii arteriale.
- Pacienții care iau în prezent o combinație din aceste medicamente sau care au oricare motive de îngrijorare sau întrebări trebuie să se consulte cu medicul despre medicația lor la următoarea vizită de rutină.

### **Informații pentru personalul medical**

- Pe baza dovezilor actuale, terapia de blocare dublă a SRA prin utilizarea combinației de inhibitori ai ECA, blocante BRA sau aliskiren nu este recomandată la niciun pacient. În mod special, este contraindicată utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a blocantelor BRA la pacienții cu nefropatie diabetică și sunt confirmate contraindicațiile existente privind administrarea aliskirenului în asociere cu o blocantă BRA sau cu un inhibitor ECA la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală moderată până la severă [rata de filtrare glomerulară (RFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>].
- În cazurile individuale în care utilizarea combinată a unei blocante BRA și a unui inhibitor ECA este considerată absolut esențială, tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui medic specialist, cu monitorizarea atentă a funcției renale, a electroliților și a tensiunii arteriale.

---

<sup>1</sup> Agenția Europeană pentru Medicamente recomandă noile contraindicații și atenționări pentru medicamentele care conțin aliskiren. Document disponibil pe site-ul:  
[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)

- O astfel de utilizare sub supraveghere ar urma să includă utilizarea autorizată a candesartanului sau valsartanului ca terapie adjuvantă la inhibitorii ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, blocarea dublă trebuie limitată la persoanele care nu tolerează antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi și care prezintă simptome persistente, în pofida altei terapii optime.

Aceste recomandări se bazează pe evaluarea detaliată a datelor disponibile, incluzând studii clinice, metaanalize și publicații, precum și a recomandărilor din partea unui grup de experți în medicină cardiovasculară.

- Există dovezi considerabile din studii clinice de amploare, cum ar fi ONTARGET<sup>1</sup>, ALTITUDE<sup>2</sup> și VA NEPHRON-D<sup>3</sup> și din metaanalize, precum cea a lui Makani<sup>4</sup> (care a cuprins peste 68 000 de pacienți), care demonstrează că blocarea dublă a SRA prin utilizarea combinației de inhibitori ai ECA, blocante BRA sau aliskiren este asociată unui risc crescut de evenimente adverse, incluzând hipotensiune, hiperkaliemie și insuficiență renală, comparativ cu utilizarea acestor medicamente în monoterapie, în special la pacienții cu nefropatie diabetică. Acest aspect reprezintă un motiv de îngrijorare deosebit, deoarece acești pacienți și pacienții cu insuficiență renală au deja o predispoziție la dezvoltarea hiperkaliemiei.
- Datele disponibile privind eficacitatea indică faptul că terapia de blocare dublă nu oferă un beneficiu semnificativ la populația generală de pacienți, deși unele subpopulații de pacienți selectate pot obține un beneficiu din această terapie. Există dovezi potrivit cărora, la pacienții cu insuficiență cardiacă, adăugarea unui al doilea medicament cu acțiune asupra SRA poate să reducă numărul de internări.
- Contraindicația existentă referitoare la utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA sau a blocantelor BRA în asociere cu produse care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală [rata de filtrare glomerulară (RFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], care se bazează pe datele din studiul ALTITUDE, a fost confirmată prin prisma datelor suplimentare evaluate.

Informațiile referitoare la produs ale tuturor medicamentelor cu acțiune asupra SRA au fost modificate în consecință.

#### Referințe bibliografice

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. (ONTARGET Investigators). Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. [Utilizarea telmisartanului, ramiprilului sau a ambelor medicamente la pacienții cu risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare.] *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. [Rezultate finale privind afecțiunile cardiace și renale în urma unui studiu clinic privind aliskiren la pacienții cu diabet de tip 2.] *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. [Inhibiția angiotensinei combinate pentru tratamentul nefropatiei diabetice.] *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. [Eficacitatea și siguranța blocării duble a sistemului renină-angiotensină: metaanaliza studiilor clinice randomizate.] *BMJ.* 2013; 346: f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

---

## Mai multe despre medicament

Medicamentele cu acțiune asupra SRA acționează prin blocarea sistemului renină-angiotensină (SRA) la diferite niveluri.

Blocantele BRA (care cuprind substanțele active azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan sau valsartan) blochează receptorii unui hormon numit angiotensină II. Blocarea acțiunii acestui hormon permite dilatarea vaselor sanguine și ajută la reducerea cantității de apă reabsorbită de rinichi, astfel reducând tensiunea arterială din organism.

Inhibitorii ECA (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril sau zofenopril) și inhibitorul direct al reninei, aliskirenul, blochează acțiunile enzimelor specifice implicate în producerea angiotensinei II în organism (inhibitorii ECA blochează enzima de conversie a angiotensinei, în timp ce inhibitorii reninei blochează o enzimă numită renină).

Medicamentele cu acțiune asupra SRA au fost autorizate în Uniunea Europeană (UE) prin intermediul procedurilor de aprobare centralizate și la nivel național și sunt disponibile pe scară largă în UE sub o varietate de denumiri comerciale.

## Mai multe despre procedură

Evaluarea medicamentelor cu acțiune asupra SRA a fost inițiată la solicitarea agenției italiene de reglementare în domeniul medicamentelor (AIFA), în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE.

Evaluarea acestor date a fost efectuată prima dată de către Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC). Deoarece o serie de medicamente cu acțiune asupra SRA au fost autorizate la nivel centralizat, recomandările PRAC au fost transmise Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), responsabil pentru problemele care privesc medicamentele de uz uman, care a adoptat avizul final al agenției. Avizul CHMP a fost ulterior transmis Comisiei Europene, care l-a confirmat și a emis deciziile finale, valabile pe întreg teritoriul UE, la 4 și 9 septembrie 2014.

## Contactați atașajii noștri de presă

---

Monika Benstetter sau Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 3660 8427

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