



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 de septiembre de 2014
EMA/554928/2014

Restricción del uso combinado de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina (SRA)

El 23 de mayo de 2014, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos respaldó las restricciones sobre la combinación de diferentes clases de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), un sistema hormonal que controla la presión arterial y el volumen de líquidos en el cuerpo.

Estos medicamentos (denominados agentes con acción sobre el SRA) pertenecen a tres clases principales: antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA, a veces conocidos como sartanes), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (inhibidores de la ECA) e inhibidores directos de la renina, como el aliskireno. No se recomienda la combinación de medicamentos de cualesquiera dos de estas clases y, en concreto, los pacientes con problemas renales relacionados con la diabetes (nefropatía diabética) no deben recibir un ARA con un inhibidor de la ECA.

Cuando la combinación de estos medicamentos (bloqueo doble) se considere absolutamente necesaria, debe realizarse bajo supervisión por un especialista, con vigilancia estrecha de la función renal, del balance de líquidos y sales y de la presión arterial. Esto incluiría el uso aprobado de los ARA candesartán o valsartán como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca que precisen dicha combinación. La combinación de aliskireno con un ARA o un inhibidor de la ECA está estrictamente contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o diabetes.

El dictamen del CHMP confirmó las recomendaciones realizadas por el Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) en abril de 2014, después de la evaluación de pruebas de varios grandes estudios en pacientes con diversos trastornos cardíacos y circulatorios preexistentes o con diabetes de tipo 2. En estos estudios se observó que la combinación de un ARA con un inhibidor de la ECA se asociaba a un aumento del riesgo de hiperpotasemia (aumento del potasio en la sangre), daño renal o presión arterial baja en comparación con el uso de cualquiera de los medicamentos por sí solo. Además, no se observaron beneficios significativos del bloqueo doble en pacientes sin insuficiencia cardíaca y se pensó que los beneficios superaban los riesgos solo en un grupo seleccionado de pacientes con insuficiencia cardíaca en los que otros tratamientos eran inadecuados. Esta amplia revisión de las pruebas relacionadas con todos los agentes con acción sobre el SRA respaldaron las conclusiones de



una revisión previa de la EMA relacionada específicamente con los medicamentos que contienen aliskireno.¹

El dictamen del CHMP se remitió a la Comisión Europea, que adoptó decisiones finales válidas en toda la UE en septiembre de 2014.

Información para los pacientes

- Los agentes con acción sobre el SRA son medicamentos que actúan sobre un sistema hormonal que ayuda a controlar la presión arterial y la cantidad de líquido en el cuerpo. Se utilizan para tratar problemas como la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca (cuando el corazón no puede bombear sangre por el cuerpo tan bien como debería). Estos medicamentos pueden ser de tres clases diferentes, conocidas como ARA, inhibidores de la ECA e inhibidores directos de la renina (esta última, representada por el medicamento aliskireno).
- A veces se han combinado agentes con acción sobre el SRA de dos clases diferentes, para obtener un mayor efecto. Sin embargo, una revisión de las últimas pruebas ha indicado que, en la mayoría de los pacientes, dicha combinación no aumenta los beneficios y podría aumentar los riesgos de una presión arterial baja, aumento del potasio en la sangre y posible daño al riñón.
- Por tanto, ya no se recomienda combinar agentes con acción sobre el SRA. En concreto, los pacientes que tienen problemas renales relacionados con la diabetes no deben recibir un ARA junto con un inhibidor de la ECA (el uso de cualquiera de estos tipos de medicamento junto con aliskireno está ya prohibido en pacientes con diabetes o problemas renales).
- En un pequeño número de pacientes (fundamentalmente con insuficiencia cardíaca), podría seguir existiendo una necesidad médica de combinar dos clases de estos medicamentos. Cuando esto se considere absolutamente necesario, se realizará bajo la supervisión de un especialista, con vigilancia estrecha de la función renal, del balance de líquidos y sales y de la presión arterial.
- Los pacientes que estén tomando actualmente una combinación de estos medicamentos o que tengan preocupaciones o dudas, deben comentar su medicación con el médico en la siguiente cita habitual.

Información para los profesionales sanitarios

- De acuerdo con las pruebas actuales, no se recomienda el tratamiento mediante el bloqueo doble del SRA con el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno en ningún paciente. En concreto, no deben usarse de forma simultánea inhibidores de la ECA y ARA en pacientes con nefropatía diabética y se confirman las contraindicaciones existentes sobre el uso de aliskireno con un ARA o un inhibidor de la ECA en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada o grave (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).
- En casos individuales en los que se considere absolutamente esencial el uso combinado de un ARA y un inhibidor de la ECA, debe realizarse bajo la supervisión de un especialista, con vigilancia estrecha de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.
- Dicho uso supervisado incluiría el uso autorizado de candesartán o valsartán como tratamiento añadido a los inhibidores de la ECA en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en

¹ La Agencia Europea de Medicamentos recomienda nuevas contraindicaciones y advertencias para los medicamentos que contienen aliskireno. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1

pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, el bloqueo doble debe limitarse a los pacientes que no toleran los antagonistas de los mineralocorticoides y con síntomas persistentes a pesar de otro tratamiento óptimo.

Estas recomendaciones se basan en una revisión detallada de los datos disponibles, incluidos ensayos clínicos, metanálisis y publicaciones, así como el consejo de un grupo de expertos sobre medicina cardiovascular.

- Se han reunido pruebas sustanciales procedentes de grandes ensayos clínicos, como ONTARGET¹, ALTITUDE² y VA NEPHRON-D³ y de metanálisis como el de Makani⁴ (con más de 68 000 pacientes) que demuestran que el bloqueo doble del SRA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno se asocia a un aumento del riesgo de acontecimientos adversos, como hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal en comparación con la monoterapia, en especial en pacientes con nefropatía diabética. Esto es especialmente preocupante, ya que dichos pacientes y los pacientes con insuficiencia renal ya son propensos a la hiperpotasemia.
- Los datos disponibles sobre la eficacia indican que dicho bloqueo doble no aporta un beneficio significativo en la población general de pacientes, aunque algunas subpoblaciones seleccionadas de pacientes podrían posiblemente beneficiarse. En pacientes con insuficiencia cardíaca, algunas pruebas indican que la adición de un segundo agente con acción sobre el SRA podría reducir los ingresos hospitalarios.
- La contraindicación existente sobre el uso concomitante de inhibidores de la ECA o ARA con productos que contienen aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²), basada en los datos del estudio ALTITUDE, se confirmó a la luz de los datos adicionales revisados.

La información sobre el producto de todos los agentes que actúan sobre el SRA se ha modificado en consecuencia.

Referencias bibliográficas.

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.

Más información sobre el medicamento

Los agentes con acción sobre el SRA actúan bloqueando diferentes etapas del sistema renina-angiotensina (SRA).

Los ARA (que comprenden los principios activos azilsartán, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán o valsartán) bloquean los receptores de una hormona llamada

angiotensina II. El bloqueo de la acción de esta hormona permite la dilatación de los vasos sanguíneos y ayuda a reducir la cantidad de agua reabsorbida por los riñones, reduciendo así la presión arterial en el cuerpo.

Los inhibidores de la ECA (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril o zofenopril) y el inhibidor directo de la renina aliskireno bloquean las acciones de enzimas específicas que participan en la producción de angiotensina II en el organismo (los inhibidores de la ECA bloquean la enzima convertidora de la angiotensina, mientras que los inhibidores de la renina bloquean una enzima llamada renina).

Los agentes con acción sobre el SRA han sido aprobados en la Unión Europea (UE) a través de procedimientos de aprobación centrales y nacionales y están ampliamente disponibles en la UE bajo diversos nombres comerciales.

Más información sobre el procedimiento

La revisión de los medicamentos que actúan en el SRA se inició a solicitud de la Agencia Italiana de Medicamentos (AIFA) conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE.

La revisión de estos datos la realizó en primer lugar el Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC). Como algunos agentes con acción sobre el SRA han sido autorizados centralmente, las recomendaciones del PRAC se enviaron al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), responsable de las cuestiones relativas a los medicamentos de uso humano, que adoptó el dictamen final de la Agencia. El dictamen del CHMP se envió a la Comisión Europea, que lo confirmó y adoptó decisiones finales válidas para toda la UE el 4 y el 9 de septiembre de 2014.

Contacto con nuestros responsables de la Oficina de Prensa

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

Correo electrónico: press@ema.europa.eu