



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9. syyskuuta 2014
EMA/554928/2014

Rajoituksia reniini-angiotensiinijärjestelmään (RASiin) vaikuttavien lääkkeiden yhteiskäyttöön

Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea (CHMP) hyväksyi 23. toukokuuta 2014 rajoitukset, jotka koskevat reniini-angiotensiinijärjestelmään (RASiin, verenpainetta ja kehon nestetasapainoa säätelevään järjestelmään) vaikuttavien, eri luokkiin kuuluvien lääkkeiden yhdistämistä.

Nämä lääkkeet (joita kutsutaan RAS-järjestelmään vaikuttaviksi aineiksi) kuuluvat kolmeen pääluokkaan, jotka ovat angiotensiinireseptorin salpaajat (joita kutsutaan toisinaan myös sartaaneiksi), angiotensiinikonvertaasin estäjät (ACE:n estäjät) ja suorat reniinin estäjät, kuten aliskireeni. Minkään kahden näihin luokkiin kuuluvan lääkkeen yhdistelmää ei suositella, eikä angiotensiinireseptorin salpaajan ja ACE:n estäjän yhdistelmää tule antaa varsinkaan potilaille, joilla on diabeteksestä johtuvia munuaisongelmia (diabeettinen nefropatia).

Jos näiden lääkkeiden yhdistelmää (kaksinkertainen estohoito) pidetään ehdottoman välttämättömänä, hoito on annettava erikoislääkärin valvonnassa, ja potilaan munuaisten toimintaa, neste- ja suolatasapainoa sekä verenpainetta on seurattava tiiviisti. Tämä koskee myös angiotensiinireseptorin salpaajiin kuuluvien kandesartaanin tai valsartaanin hyväksyttyä käyttöä lisähoitona ACE:n estäjien kanssa niillä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla tällainen yhdistelmä on tarpeen. Aliskireenin sekä angiotensiinireseptorin salpaajan tai ACE:n estäjän yhdistelmän käyttö on ehdottomasti vasta-aiheista munuaisten vajaatoimintaa tai diabetesta sairastavilla potilailla.

Lääkevalmistekomitea vahvisti lausunnossaan viraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRACin) huhtikuussa 2014 antamat suositukset. Ne annettiin sen jälkeen, kun komitea oli arvioinut tiedot, jotka oli saatu useista laajoista tutkimuksista. Niissä oli tutkittu potilaita, joilla oli erityyppisiä sydän- ja verisuonisairauksia tai tyypin 2 diabetes. Näissä tutkimuksissa havaittiin, että angiotensiinireseptorin salpaajan ja ACE:n estäjän yhdistelmään liittyi suurentunut hyperkalemian (veren lisääntynyt kaliumpitoisuus), munuaisvaurion tai matalan verenpaineen riski verrattuna siihen, että kumpaakin lääkettä käytettiin yksinään. Kaksinkertaisesta estohoidosta ei myöskään havaittu koituvan merkittävää hyötyä potilaille, joilla ei ollut sydämen vajaatoimintaa, ja hyötyjen katsottiin ylittävän riskit vain niiden sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ryhmässä, joille muut lääkkeet eivät sopineet. Tämä laaja näytön arviointi, joka liittyi kaikkiin RAS-järjestelmään vaikuttaviin aineisiin, vahvisti Euroopan lääkeviraston aiemman, nimenomaan aliskireeniä sisältävien lääkkeiden



arvioinnin tulokset.¹ Lääkevalmistekomitean lausunto toimitettiin Euroopan komissiolle, joka teki lopulliset koko Euroopan unionia koskevat päätökset syyskuussa 2014.

Tietoa potilaille

- RAS-järjestelmään vaikuttavat aineet ovat verenpainetta ja kehon nestetasapainoa säätelevään hormonijärjestelmään vaikuttavia aineita. Niillä hoidetaan esimerkiksi kohonnutta verenpainetta tai sydämen vajaatoimintaa (kun sydän ei pysty pumppaamaan niin paljon verta elimistöön kuin pitäisi). Nämä lääkkeet kuuluvat kolmeen luokkaan, jotka ovat angiotensiinireseptorin estäjät, ACE:n estäjät ja suorat reniinin estäjät (esimerkki viimeisestä luokasta on aliskireeni).
- Joskus RAS-järjestelmään vaikuttavia aineita, jotka kuuluvat kahteen eri luokkaan, on yhdistetty vaikutuksen tehostamiseksi. Uusimpien tietojen arvioinnin mukaan useimmilla potilailla tällaiset yhdistelmät eivät kuitenkaan suurena hyötyjä, ja ne voivat lisätä matalan verenpaineen, veren lisääntyneen kaliumpitoisuuden ja mahdollisten munuaisvaurioiden riskiä.
- Sen vuoksi RAS-järjestelmään vaikuttavien aineiden yhdistämistä ei enää suositella. Etenkään niille potilaille, joilla on diabeteksestä johtuvia munuaisongelmia, ei tule antaa angiotensiinireseptorin salpaajan ja ACE:n estäjän yhdistelmää (kummankin lääkkeen käyttö aliskireenin kanssa diabetesta sairastavilla tai munuaisongelmista kärsivillä potilailla on jo kielletty).
- Pienessä potilasjoukossa (useimmiten sydämen vajaatoimintapotilailla) kahteen luokkaan kuuluvien lääkkeiden yhdistäminen voi kuitenkin olla lääketieteellisesti tarpeen. Mikäli tätä pidetään ehdottoman tarpeellisenä, hoito on annettava erikoislääkärin valvonnassa, ja potilaan munuaisten toimintaa, neste- ja suolatasapainoa sekä verenpainetta on seurattava tiiviisti.
- Näiden lääkkeiden yhdistelmää käyttävien potilaiden on keskusteltava lääkityksestään samoin kuin siihen liittyvistä huolistaan tai kysymyksistään lääkärinsä kanssa seuraavalla sovitulla lääkärikäynnillä.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Nykyisten tietojen perusteella kaksinkertaista RAS-järjestelmään kohdistuvaa estohoitoa ACE:n estäjien, angiotensiinireseptorin salpaajien tai aliskireenin yhdistelmällä ei suositella kenellekään potilaalle. ACE:n estäjiä ja angiotensiinireseptorin salpaajia ei tule antaa yhtä aikaa etenkin potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia. Suositukset vahvistavat myös nykyiset vasta-aiheet, jotka koskevat aliskireenin käyttöä joko angiotensiinireseptorin salpaajan tai ACE:n estäjän kanssa diabetesta taikka keskivaiketta tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastavilla potilailla.
- Niissä yksittäistapauksissa, joissa angiotensiinireseptorin salpaajan ja ACE:n estäjän yhdistämistä pidetään ehdottoman välttämättömänä, hoito on annettava erikoislääkärin valvonnassa, ja potilaan munuaisten toimintaa, elektrolyyttiarvoja ja verenpainetta on seurattava tiiviisti.
- Erikoislääkärin valvonta koskee myös kandesartaanin tai valsartaanin hyväksyttyä käyttöä lisähoitona ACE:n estäjien kanssa sydämen vajaatoimintapotilailla. Kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kaksinkertainen estohoito on kuitenkin rajattava niihin potilaisiin, joille mineralokortikoidin reseptorin antagonistit eivät sovi ja joiden oireet eivät häviä muutoin optimaalisesta hoidosta huolimatta.

¹ Euroopan lääkevirasto suosittelee aliskireeniä sisältäville lääkkeille uusia vasta-aiheita ja varoituksia. Saatavana osoitteessa: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

Nämä suositukset perustuvat saatavilla olevien tietojen, joihin kuuluvat myös kliiniset tutkimukset, meta-analyysit ja julkaisut, tarkkaan arviointiin sekä kardiovaskulaarilääketieteen asiantuntijoista koostuvan ryhmän antamiin neuvoihin.

- Laajoista kliinisistä tutkimuksista, joita ovat esimerkiksi ONTARGET¹, ALTITUDE² ja VA NEPHRON-D³, sekä esimerkiksi Makani⁴ meta-analyyseista (jotka käsittivät yli 68 000 potilasta) on saatu merkittävää näyttöä siitä, että RAS-järjestelmään kohdistuvaan kaksinkertaiseen estohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjien, angiotensiinireseptorin salpaajien tai aliskireenin yhdistelmää, liittyy suurentunut haittatapahtumien (matala verenpaine, hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta) riski yksilääkehoitoon verrattuna varsinkin diabeettista nefropatiaa sairastavilla potilailla. Tämä on erityisen huolestuttavaa, sillä nämä potilaat samoin kuin munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat ovat muutenkin alttiita hyperkalemian kehittymiselle.
- Saatavilla olevat tiedot tehosta osoittavat, ettei tällaisesta kaksinkertaisesta estohoidosta ole merkittävää hyötyä yleisessä potilasväestössä, vaikka siitä saattaa olla hyötyä tietyille potilasalaryhmille. Sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista on jonkin verran näyttöä siitä, että toisen RAS-järjestelmään vaikuttavan aineen lisääminen lääkitykseen saattaa vähentää sairaalahoidon tarvetta.
- Nykyinen vasta-aihe, joka koskee ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien sekä aliskireeniä sisältävien valmisteiden samanaikaista käyttöä diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla ja joka perustuu ALTITUDE-tutkimuksen tietoihin, vahvistettiin arvioitujen lisätietojen perusteella.

Kaikkien RAS-järjestelmään vaikuttavien aineiden valmistetiedot on muutettu vastaavasti.

Viitteet:

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.

Lisätietoja lääkkeestä

RAS-järjestelmään vaikuttavat aineet toimivat estämällä reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) eri vaiheita.

Angiotensiinireseptorin estäjät (joiden sisältämät vaikuttavat aineet ovat atsilsartaani, eprosartaani, irbesartaani, kandesartaani, losartaani, olmesartaani, telmisartaani tai valsartaani) estävät angiotensiini II -nimisen hormonin reseptoreja. Kun tämän hormonin toiminta estetään, verisuonet voivat laajentua, mikä auttaa vähentämään munuaisten kautta takaisinimeytyvän veden määrää, jolloin verenpaine laskee.

ACE:n estäjät (benatsepriili, delapriili, enalapriili, fosinopriili, imidapriili, kaptopriili, kinapriili, lisinopriili, moeksipriili, perindopriili, ramipriili, silatsapriili, spirapriili, trandolapriili tai tsofenopriili) sekä suora reniinin estäjä aliskireeni estävät tiettyjen angiotensiini II:n tuottamiseen osallistuvien entsyymien toiminnan kehossa (ACE:n estäjät estävät angiotensiinikonvertaasi-nimistä entsyymiä, kun taas reniinin estäjät estävät reniini-nimistä entsyymiä).

RAS-järjestelmään vaikuttavia aineita on hyväksytty Euroopan unionissa keskitetyissä ja kansallisissa hyväksymismenettelyissä, ja niitä on laajalti saatavina EU:ssa eri kauppanimillä.

Lisätietoja menettelystä

RAS-järjestelmään vaikuttavien aineiden arviointi aloitettiin Italian lääkeviraston (AIFA) pyynnöstä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.

Nämä tiedot arvioi ensin lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC). Koska jotkin RAS-järjestelmään vaikuttavat aineet on hyväksytty keskitetysti, PRACin suositukset lähetettiin lääkevalmistekomitealle (CHMP), joka vastaa kaikista ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin liittyvistä kysymyksistä. Komitea laati viraston lopullisen lausunnon. Lääkevalmistekomitean lausunto toimitettiin Euroopan komissiolle, joka vahvisti sen ja teki lopulliset koko Euroopan unionia koskevat päätökset 4. ja 9. syyskuuta 2014.

Tiedottajiemme yhteystiedot

Monika Benstetter tai Martin Harvey

Puhelin +44 (0)20 3660 8427

Sähköpostiosoite: press@ema.europa.eu