



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 septembre 2014  
EMA/554928/2014

## Restriction relative à l'utilisation combinée de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA)

Le 23 mai 2014, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments a approuvé les restrictions relatives à la combinaison de différentes classes de médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine (SRA), un système hormonal qui régule la tension artérielle et le volume des liquides dans l'organisme.

Ces médicaments (appelés inhibiteurs du SRA) appartiennent à trois principales classes de médicaments: les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA, aussi connus sous le nom de sartans), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ECA) et les inhibiteurs directs de la rénine tels que l'aliskiren. La combinaison de médicaments de deux de ces classes n'est pas recommandée et, en particulier, un BRA combiné à un inhibiteur de l'ECA ne doit pas être administré à des patients souffrant de problèmes rénaux liés au diabète (néphropathie diabétique).

Lorsque la combinaison de ces médicaments (double blocage) est jugée absolument nécessaire, ils doivent être administrés sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi étroit de la fonction rénale, de l'équilibre des liquides et des sels ainsi que de la tension artérielle. Cela comprendrait l'utilisation sous licence des BRA candesartan ou valsartan comme traitement adjuvant aux inhibiteurs de l'ECA chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque qui nécessitent une telle combinaison. La combinaison de l'aliskiren et d'un BRA ou d'un inhibiteur de l'ECA est strictement contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou de diabète.

L'avis du CHMP a confirmé les recommandations faites par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence en avril 2014, suite à l'évaluation des éléments de preuve issus de plusieurs études de grande envergure menées chez des patients atteints de divers troubles cardiaques et vasculaires préexistants ou de diabète de type 2. Ces études ont montré que la combinaison d'un BRA et d'un inhibiteur de l'ECA était associée à un risque accru d'hyperkaliémie (augmentation des taux sanguins de potassium), d'atteinte des reins ou de baisse de la pression artérielle par comparaison avec l'utilisation de l'un des médicaments seuls. Par ailleurs, un double blocage n'a pas apporté de bénéfices significatifs aux patients ne présentant pas d'insuffisance cardiaque et les bénéfices n'ont été jugés supérieurs au risque que pour un groupe de patients sélectionnés atteints d'insuffisance cardiaque chez qui les autres traitements étaient inadaptes. Ce



vaste examen des éléments de preuve concernant tous les inhibiteurs du SRA a étayé les conclusions d'un précédent examen de l'EMA portant spécifiquement sur les médicaments contenant de l'aliskiren.<sup>1</sup>

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a rendu des décisions finales valables dans toute l'UE en septembre 2014.

### Informations destinées aux patients

- Les inhibiteurs du SRA sont des médicaments qui agissent sur un système hormonal qui aide à réguler la tension artérielle et la quantité de liquide dans l'organisme. Ils sont utilisés dans le traitement des affections comme l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque (lorsque le cœur n'est pas capable de pomper assez de sang pour alimenter l'ensemble du corps). Ces médicaments peuvent provenir de trois classes différentes de médicaments connues sous les noms de BRA, inhibiteurs de l'ECA et inhibiteurs directs de la rénine (cette dernière classe étant représentée par l'aliskiren).
- Des inhibiteurs du SRA de deux classes différentes ont parfois été combinés afin d'obtenir un effet plus important. Cependant, un examen des derniers éléments de preuve a suggéré que chez la plupart des patients, une telle combinaison n'augmente pas les effets bénéfiques, et peut augmenter les risques de baisse de la pression artérielle, d'augmentation des taux sanguins de potassium et de possibles lésions rénales.
- Par conséquent, la combinaison des inhibiteurs du SRA n'est plus recommandée. En particulier, un BRA combiné à un inhibiteur de l'ECA ne doit pas être administré à des patients qui ont des problèmes rénaux liés au diabète (l'utilisation de l'un de ces types de médicaments avec l'aliskiren est déjà interdite chez les patients diabétiques ou souffrant de problèmes rénaux).
- Chez un petit nombre de patients (pour la plupart atteints d'insuffisance cardiaque), il peut être nécessaire de combiner deux classes de ces médicaments. Dans le cas où cette combinaison est jugée absolument nécessaire, elle sera administrée sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi étroit de la fonction rénale, de l'équilibre des liquides et des sels ainsi que de la tension artérielle.
- Les patients prenant actuellement une combinaison de ces médicaments, ou qui ont des questions ou préoccupations, doivent discuter de leur traitement avec leur médecin lors de leur prochain rendez-vous.

### Informations destinées aux professionnels de santé

- Sur la base des éléments de preuves actuels, le traitement par double blocage du SRA par usage combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren n'est pas recommandé chez tous les patients. En particulier, les inhibiteurs de l'ECA et les BRA ne doivent pas être administrés ensemble chez les patients atteints de néphropathie diabétique, et les contre-indications existantes sur l'emploi de l'aliskiren avec un BRA ou bien un inhibiteur de l'ECA chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale modérée à grave (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sont confirmées.

---

<sup>1</sup> *European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines.*

Disponible à

l'adresse: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001446.js&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.js&mid=WC0b01ac058004d5c1)

- Dans des cas particuliers où l'utilisation combinée d'un BRA et d'un inhibiteur de l'ECA est jugée absolument essentielle, ils doivent être administrés sous supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.
- Cette utilisation sous supervision médicale comprendrait l'utilisation sous licence du candesartan ou du valsartan comme traitement adjuvant aux inhibiteurs de l'ECA chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Cependant, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, le double blocage doit être limité aux patients intolérants aux antagonistes des minéralocorticoïdes et présentant des symptômes persistants malgré une autre thérapie optimale.

Ces recommandations sont fondées sur un examen détaillé des données disponibles, y compris des essais cliniques, des méta-analyses et des publications, ainsi que sur les conseils d'un groupe d'experts en médecine cardiovasculaire.

- Il existe des preuves considérables issues d'un grand nombre d'essais cliniques tels que ONTARGET<sup>1</sup>, ALTITUDE<sup>2</sup> et VA NEPHRON-D<sup>3</sup> et de méta-analyses telles que celle de Makani<sup>4</sup> (portant sur plus de 68 000 patients) démontrant que le traitement par double blocage du SRA par usage combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren est associé à un risque accru d'événements indésirables qui incluent l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale, par comparaison à la monothérapie, en particulier chez les patients souffrant de néphropathie diabétique. Ce fait est particulièrement préoccupant, étant donné que ces patients ainsi que ceux atteints d'insuffisance rénale sont déjà enclins à développer une hyperkaliémie.
- Les données d'efficacité disponibles indiquent que ce double blocage n'apporte pas de bénéfice significatif à la population générale bien que des sous-populations de patients sélectionnés puissent bénéficier du traitement. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, des éléments prouvent que le fait d'ajouter un deuxième inhibiteur du SRA est susceptible de réduire les hospitalisations.
- La contre-indication existante sur l'emploi simultané d'inhibiteurs de l'ECA ou de BRA et de produits contenant de l'aliskiren chez les patients souffrant de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), qui est fondée sur les données de l'étude ALTITUDE, a été confirmée par les données additionnelles examinées.

Les informations sur le produit pour tous les inhibiteurs du SRA ont été modifiées en conséquence.

Références:

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, Shah A, Messerli FH. *Efficacy et safety of double blocage of the système rénine-angiotensine: meta-analysis of randomised trials*. BMJ. 2013; 346: f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

## Plus d'informations sur le médicament

Les inhibiteurs du SRA agissent en bloquant différentes étapes du système rénine-angiotensine (SRA).

Les BRA (contenant les principes actifs azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan ou valsartan) bloquent les récepteurs d'une hormone appelée angiotensine II. Le fait de bloquer l'action de cette hormone permet aux vaisseaux sanguins de se dilater et contribue à réduire la quantité d'eau réabsorbée par les reins, ce qui diminue la tension artérielle dans l'organisme.

Les inhibiteurs de l'ECA (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril ou zofenopril) et l'inhibiteur direct de la rénine, l'aliskiren, bloque l'action d'enzymes spécifiques responsables de la production de l'angiotensine II dans l'organisme (les inhibiteurs de l'ECA bloquent l'enzyme de conversion de l'angiotensine, tandis que les inhibiteurs de la rénine bloquent une enzyme appelée rénine).

Les inhibiteurs du SRA ont été autorisés dans l'Union européenne (UE) dans le cadre de procédures d'approbation centralisées et nationales et sont largement disponibles dans l'UE sous divers noms commerciaux.

## Plus d'informations sur la procédure

L'examen des inhibiteurs du SRA a été initié à la demande de l'agence italienne des médicaments (AIFA), au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

Un examen de ces données a été réalisé dans un premier temps par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Les inhibiteurs du SRA ayant été autorisés selon la procédure centralisée, les recommandations du PRAC ont été transmises au comité des médicaments à usage humain (CHMP), responsable des questions concernant les médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis définitif de l'Agence. L'avis du CHMP a ensuite été transmis à la Commission européenne, qui l'a confirmé et a rendu des décisions finales, valables dans toute l'UE, les 4 et 9 septembre 2014.

## Contactez notre service de presse

---

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél: +44 (0)20 3660 8427

Courrier électronique: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)