



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. szeptember 9.
EMA/554928/2014

A renin-angiotenzin rendszere (RAS) ható gyógyszerek kombinált alkalmazásának korlátozása

2014. május 23-án az Európai Gyógyszerügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) a renin-angiotenzin rendszere (RAS), a vérnyomást és a szervezetben található folyadékok volumenét kontrolláló hormonrendszere ható, különböző osztályú gyógyszerek kombinációjára vonatkozó korlátozásokat hagyott jóvá.

Ezek a gyógyszerek (az úgynevezett RAS-ra ható szerek) három fő osztályba sorolhatók: angiotenzin receptor gátlók (ARB, néha más néven zartánok), angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok (ACE inhibitorok) és közvetlen renin inhibitorok, például az aliszkirén. Nem javasolt a fenti osztályok közül bármely kettőbe tartozó gyógyszerek kombinációja, továbbá különösen diabéteszhez társuló veseproblémákban (diabéteszes nefropátiában) szenvedő betegek esetében ARB szer ACE inhibitorral együtt nem adható.

Amennyiben e gyógyszerek kombinációja (kettős blokádnak) feltétlenül szükséges, azt szakorvos felügyelete alatt, a vesefunkció, a folyadék- és sóháztartás, valamint a vérnyomás szoros ellenőrzése mellett kell végezni. Ide tartozik az ARB szerek, a kandezartán vagy a valzartán engedélyezett alkalmazása az ACE inhibitorok mellett kiegészítő kezelésként olyan, szívelégtelenségben szenvedő betegeknek, akik ilyen kombinációt igényelnek. Szigorúan ellenjavallt az aliszkirén kombinációja valamely ARB szerrel vagy ACE inhibitorral vesekárosodás vagy diabétesz esetén.

A CHMP ajánlása megerősítette az Ügynökség farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottsága (PRAC) által kiadott, 2014. áprilisi ajánlásokat, amelyek több, különböző fennálló szív- és keringési betegségekben vagy 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegekkel végzett, nagyméretű vizsgálatból származó bizonyítékok értékelését követték. Ezekben a vizsgálatokban azt találták, hogy egy ARB és egy ACE inhibitor kombinációja az egyes gyógyszerek monoterápiában történő alkalmazásával összehasonlítva a hiperkalémia (emelkedett vér káliumszint), vesekárosodás vagy alacsony vérnyomás fokozott kockázatával járt. Továbbá nem figyeltek meg szignifikáns előnyös hatást a kettős blokádnak kapcsán a szívelégtelenségben nem szenvedő betegeknek, és úgy vélték, hogy az előnyök csak a szívelégtelenségben szenvedő betegek egy kiválasztott csoportjánál haladják meg a kockázatokat, akiknél az egyéb kezelések nem megfelelőek. Az összes RAS-ra ható szerrel kapcsolatos bizonyítékok ezen széleskörű áttekintése alátámasztotta az Európai Gyógyszerügynökség korábbi felülvizsgálatában szereplő, speciálisan az aliszkirén tartalmú gyógyszerekkel kapcsolatos következtetéseket.¹

¹ European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1



A CHMP véleménye továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely 2014 szeptemberében az Európai Unió egész területére érvényes, végleges határozatot adott ki.

Tájékoztató betegek részére

- A RAS-ra ható szerek olyan gyógyszerek, amelyek a vérnyomás és a szervezetben található folyadékok mennyiségének szabályozását segítő hormonrendszerre hatnak. Ezeket olyan állapotok kezelésére alkalmazzák, mint amilyen a magas vérnyomás vagy a szívelégtelenség (amikor a szív nem képes úgy pumpálni a vért a szervezetben, ahogy kellene). Ezek a gyógyszerek három különböző osztályba sorolhatók, úgymint ARB szerek, ACE inhibitorok és közvetlen renin inhibitorok (az utóbbiakat képviseli az aliszkirén).
- Esetenként az erősebb hatás érdekében két eltérő osztályba tartozó, RAS-ra ható szert kombináltak. Ugyanakkor a legújabb bizonyítékok áttekintése arra utalt, hogy a legtöbb betegnél az ilyen kombináció nem fokozza az előnyös hatást, és növelheti az alacsony vérnyomás, az emelkedett vér káliumszint és a lehetséges vesekárosodás kockázatát.
- Ezért a továbbiakban a RAS-ra ható szerek kombinációja nem javasolt. Különösen nem adható ARB szer ACE inhibitorral együtt olyan betegeknél, akik diabéteszhez társuló veseproblémákban szenvednek (ezen típusú gyógyszerek bármelyikének alkalmazása aliszkirénnel együtt már tiltásra került a diabéteszes vagy veseproblémákban szenvedő betegek esetében).
- Kiszámú betegnél (többségében szívelégtelenségben szenvedők) még fennállhat az orvosi igény e gyógyszerek két osztályának kombinációjára. Amennyiben ez feltétlenül szükséges, azt szakorvos felügyelete alatt, a vesefunkció, a folyadék- és sóháztartás, valamint a vérnyomás szoros ellenőrzése mellett fogják végezni.
- Az ilyen gyógyszerek kombinációját szedő betegek, illetve azok, akiknek aggályaik vagy kérdéseik merülnek fel, kezelésükkel kapcsolatosan forduljanak kezelőorvosukhoz a következő előjegyzett időpontban.

Tájékoztató egészségügyi szakemberek részére

- A jelenlegi bizonyítékok alapján az ACE inhibitorok, ARB szerek vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával kiváltott kettős RAS blokádtérápia egy betegnél sem javasolt. Különösen nem alkalmazhatók egyidejűleg az ACE inhibitorok és az ARB szerek diabéteszes nefropátiában szenvedő betegek esetén, és megerősítették a fennálló ellenjavallatokat az aliszkirén ARB szerrel vagy ACE inhibitorral történő együttes alkalmazására vonatkozóan diabétesz mellituszban, illetve mérsékelttől súlyosig terjedő vesekárosodásban ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) szenvedő betegeknél.
- Egyedi esetekben, ahol egy ARB szer és egy ACE inhibitor kombinált alkalmazása feltétlenül szükséges, azt szakorvosi felügyelet alatt, a vesefunkció, az elektrolitok és a vérnyomás szoros ellenőrzése mellett kell végezni.
- Ez a felügyelet alatti alkalmazás magában foglalja a kandezartán vagy a valzartán engedélyezett alkalmazását az ACE inhibitorok kiegészítő terápiájaként szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. Ugyanakkor a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a kettős blokádot azokra kell korlátozni, akik nem tolerálják a mineralokortikoid antagonistákat, és tüneteik az egyéb optimális terápia ellenére perzisztálnak.

Ezek az ajánlások a rendelkezésre álló adatok részletes felülvizsgálatán alapulnak, beleértve a klinikai vizsgálatokat, metaanalíziseket és publikációkat, valamint a kardiovaszkuláris gyógyászatban jártas szakértői csoport tanácsát.

- Jelentős bizonyítékok állnak rendelkezésre nagyméretű klinikai vizsgálatokból, mint amilyen az ONTARGET¹, az ALTITUDE² és a VA NEPHRON-D³, valamint metaanalízisekből, mint amilyen a Makani⁴ által végzett (amely 68 000 beteget foglal magában), amelyek azt igazolják, hogy a monoterápiával összehasonlítva az ACE inhibitorok, ARB szerek vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával kiváltott kettős RAS blokádnak nem kívánatos események, például hipotenzio, hiperkalémia és veseelégtelenség fokozott kockázatával társul, különösen diabéteszes nefropátiában szenvedő betegek esetében. Ez különösen aggályos, mivel ezek a betegek, illetve a vesekárosodásban szenvedő betegek eleve hajlamosak a hiperkalémia kialakulására.
- A rendelkezésre álló hatékonysági adatok arra utalnak, hogy az ilyen kettős blokádnak nem jelent szignifikáns előnyös hatást az általános betegpopuláció számára, bár egyes kiválasztott betegcsoportok esetében előnyös lehet. A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél egyes bizonyítékok arra utalnak, hogy egy második RAS-ra ható szer hozzáadása csökkentheti a kórházi beutalásokat.
- Diabétesz mellituszban vagy vesekárosodásban (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) szenvedő betegek esetében az ACE inhibitorok vagy ARB szerek és az aliszkirén tartalmú készítmények egyidejű alkalmazására vonatkozóan fennálló ellenjavallat, amely az ALTITUDE vizsgálati adatokon alapul, megerősítést nyert az áttekintett további adatok fényében.

Valamennyi RAS-ra ható szer terméktájékoztatóját ennek megfelelően módosították.

Referenciák.

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.

További információk a gyógyszerről

A RAS-ra ható szerek a renin-angiotenzin rendszer (RAS) különböző szintjeinek gátlása révén hatnak.

Az ARB szerek (az ide tartozó hatóanyagok az azilzartán, kandezartán, eprozartán, irbezartán, lozartán, olmezartán, telmizartán és a valzartán) blokkolják az angiotenzin II nevű hormon receptorait. A hormon hatásának gátlása lehetővé teszi, hogy a vérerek kitáguljanak, és hozzájárul a vesékben visszaszívott víz mennyiségének csökkentéséhez, ezáltal csökkenti a vérnyomást a szervezetben.

Az ACE inhibitorok (enazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fozinopril, imidapril, lizinopril, moexipril, perindopril, kvinapril, ramipril, spirapril, trandolapril és zofenopril) és a közvetlen renin

inhibitor aliszkirén a szervezetben az angiotenzin II termelésében szerepet játszó specifikus enzimeket blokkolják (az ACE inhibitorok az angiotenzin konvertáló enzimet, a renin inhibitorok pedig az úgynevezett renin enzimet blokkolják).

A RAS-ra ható szereket központi és nemzeti engedélyezési eljárásokon keresztül engedélyezték, és széles körben forgalmazzák azokat az EU-ban változatos kereskedelmi elnevezések alatt.

További információk az eljárásról

A RAS-ra ható szerek felülvizsgálata az olasz gyógyszerügynökség (AIFA) kérelme alapján kezdődött a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében.

Az adatok első felülvizsgálatát a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) végezte. Mivel egyes RAS-ra ható szereket központilag engedélyeztek, a PRAC ajánlások továbbításra kerültek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP), amely felelős az emberi felhasználásra szánt gyógyszereket érintő kérdésekben, és amely elfogadta az Ügynökség végleges véleményét. A CHMP véleménye ezután továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely megerősítette azt, és 2014. szeptember 4-én és 9-én az Európai Unió egész területére érvényes, végleges határozatokat adott ki.

Lépjen kapcsolatba sajtóreferenseinkkel

Monika Benstetter vagy Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu