



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 settembre 2014
EMA/554928/2014

Limitazione dell'uso combinato di medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS)

Il 23 maggio 2014 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali ha approvato le limitazioni all'associazione di diverse classi di medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS), un sistema ormonale che controlla la pressione sanguigna e il volume di liquidi nell'organismo.

Questi medicinali (denominati agenti ad azione RAS) appartengono a tre classi principali: bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB, talvolta noti come sartani), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e inibitori diretti della renina, quali aliskiren. L'associazione di medicinali appartenenti a due qualsiasi di queste classi non è raccomandata e, in particolare, ai pazienti con problemi renali correlati al diabete (nefropatia diabetica) non deve essere somministrato un ARB con un ACE-inibitore.

Qualora un'associazione di questi medicinali (doppio blocco) sia ritenuta di assoluta necessità, essa deve essere somministrata sotto la supervisione di uno specialista, con un attento monitoraggio della funzione renale, dell'equilibrio idro-salino e della pressione sanguigna. Questa comprende l'uso autorizzato degli ARB candersartan o valsartan come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori nei pazienti con insufficienza cardiaca che richiedono tale associazione. L'associazione di aliskiren con un ARB o un ACE-inibitore è rigorosamente controindicata nei soggetti con compromissione della funzione renale o diabete.

Il parere del CHMP ha confermato le raccomandazioni espresse dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia in aprile 2014, in seguito alla valutazione delle prove scaturite da diversi studi su grande scala condotti in pazienti con varie patologie cardiocircolatorie preesistenti o con diabete di tipo 2. Questi studi hanno rilevato che la combinazione di un ARB con un ACE-inibitore è stata associata a un aumento del rischio di iperkaliemia (aumento del potassio nel sangue), danno renale o ipotensione, rispetto all'uso di ciascuno di tali medicinali singolarmente. Inoltre, il doppio blocco non ha dimostrato benefici significativi nei pazienti non affetti da insufficienza cardiaca e si è ritenuto che i benefici superassero il rischio solo in un gruppo selezionato di pazienti con insufficienza cardiaca, nei quali altri trattamenti non erano idonei. Questo ampio riesame delle prove relative a tutti



gli agenti ad azione RAS ha corroborato le conclusioni di un precedente riesame dell'EMA, riguardante nello specifico i medicinali contenenti aliskiren.¹

Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che ha emesso decisioni definitive, valide in tutta l'UE, in settembre 2014.

Informazioni per i pazienti

- Gli agenti ad azione RAS sono medicinali che agiscono su un sistema ormonale che aiuta a controllare la pressione sanguigna e la quantità di liquidi nell'organismo. Sono usati per il trattamento di condizioni cliniche quali l'ipertensione o l'insufficienza cardiaca (quando il cuore non è in grado di pompare efficacemente il sangue in tutto l'organismo). Questi medicinali possono essere di tre diverse classi, note come ARB, ACE-inibitori e inibitori diretti della renina (questi ultimi rappresentati dal medicinale aliskiren).
- Gli agenti ad azione RAS di due diverse classi sono stati a volte usati in combinazione per aumentarne l'effetto. Un riesame delle prove più recenti ha tuttavia suggerito che, nella maggior parte dei pazienti, tale combinazione non aumenta i benefici e può aumentare i rischi di abbassamento della pressione sanguigna, aumento del potassio nel sangue e possibile danno renale.
- La combinazione di agenti ad azione RAS non è quindi più raccomandata. In particolare, i pazienti con problemi renali legati al diabete non devono assumere un ARB con un ACE-inibitore (l'uso di ciascuno di questi tipi di medicinali con aliskiren è già vietato in pazienti con diabete o problemi renali).
- In un piccolo numero di pazienti (per lo più con insufficienza cardiaca) può esserci comunque l'esigenza medica di combinare due classi di questi medicinali. Se ciò è ritenuto di assoluta necessità, il trattamento deve essere eseguito sotto la supervisione di uno specialista, con un attento monitoraggio della funzione renale, dell'equilibrio idro-salino e della pressione sanguigna.
- I pazienti che assumono attualmente una combinazione di questi medicinali, o che hanno dubbi o domande, devono discutere il trattamento con il proprio medico in occasione del prossimo appuntamento programmato.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Sulla base delle prove attuali, la terapia con doppio blocco del RAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren non è raccomandata in nessun paziente. In particolare, gli ACE-inibitori e gli ARB non devono essere usati in concomitanza in pazienti con nefropatia diabetica, mentre si confermano le controindicazioni esistenti sull'uso di aliskiren con un ARB o un ACE-inibitore nei pazienti con diabete mellito o compromissione da moderata a grave della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²).
- In singoli casi in cui l'uso combinato di un ARB e di un ACE-inibitore sia ritenuto assolutamente essenziale, il trattamento deve essere eseguito sotto la supervisione di uno specialista, con un attento monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

¹ L'Agenzia europea per i medicinali raccomanda nuove controindicazioni e avvertenze per i medicinali contenenti aliskiren. Disponibili sul sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- Tale uso sotto supervisione comprende l'uso autorizzato di candesartan o valsartan come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori nei pazienti con insufficienza cardiaca. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, il doppio blocco deve essere limitato a coloro che sono intolleranti agli antagonisti dei mineralcorticoidi e in cui i sintomi persistono nonostante un'altra terapia ottimale.

Queste raccomandazioni si basano su un riesame dettagliato dei dati disponibili, comprese le sperimentazioni cliniche, la meta-analisi e le pubblicazioni, così come sulla consulenza di un gruppo di esperti in medicina cardiovascolare.

- Vi sono considerevoli prove, derivate da grandi sperimentazioni cliniche, quali ONTARGET¹, ALTITUDE² e VA NEPHRON-D³, e da meta-analisi, come quella di Makani⁴ (che ha coinvolto oltre 68 000 pazienti), che dimostrano che il doppio blocco del RAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren è associato a un aumento del rischio di eventi avversi, tra cui ipotensione, iperkaliemia e insufficienza renale, rispetto alla monoterapia, in particolare nei pazienti con nefropatia diabetica. Ciò è motivo di particolare preoccupazione, poiché tali pazienti e i pazienti con compromissione della funzione renale sono già soggetti allo sviluppo di iperkaliemia.
- I dati di efficacia disponibili indicano che tale doppio blocco non fornisce un beneficio significativo nella popolazione di pazienti generale, sebbene alcune sottopopolazioni selezionate di pazienti potrebbero beneficiarne. Nei pazienti con insufficienza cardiaca alcune prove hanno dimostrato che l'aggiunta di un secondo agente ad azione RAS può ridurre i ricoveri ospedalieri.
- La controindicazione esistente sull'uso concomitante di ACE-inibitori o ARB con medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), sulla base dei dati dello studio ALTITUDE, è stata confermata alla luce dei dati supplementari riesaminati.

Le informazioni sul prodotto per tutti gli agenti ad azione RAS sono state modificate di conseguenza.

Bibliografia.

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.

Informazioni aggiuntive sul medicinale

Gli agenti ad azione RAS esplicano il loro effetto bloccando diversi stadi del sistema renina-angiotensina (RAS).

Gli ARB (contenenti i principi attivi azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan o valsartan) bloccano i recettori di un ormone chiamato angiotensina II. II

blocco dell'azione di questo ormone consente la dilatazione dei vasi sanguigni e aiuta a ridurre la quantità di acqua riassorbita dai reni, riducendo così la pressione sanguigna nell'organismo.

Gli ACE-inibitori (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril o zofenopril) e l'inibitore diretto della renina aliskiren bloccano l'azione di specifici enzimi coinvolti nella produzione di angiotensina II nell'organismo (gli ACE-inibitori bloccano l'enzima di conversione dell'angiotensina, mentre gli inibitori della renina bloccano un enzima denominato renina).

Gli agenti ad azione RAS sono stati autorizzati nell'Unione europea (EU) tramite procedure di approvazione centralizzate e nazionali e sono diffusamente disponibili nell'UE con svariate denominazioni commerciali.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

Il riesame degli agenti ad azione RAS è stato avviato su richiesta dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

Un riesame di questi dati è stato condotto in prima istanza dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC). Poiché alcuni agenti ad azione RAS sono stati autorizzati con procedura centralizzata, le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni riguardanti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere finale dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che l'ha confermato e ha emesso decisioni definitive, valide in tutta l'UE, il 4 e il 9 settembre 2014.

Per contattare i nostri addetti stampa

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu