



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. gada 9. septembris
EMA/554928/2014

Renīna-angiotenzīna sistēmu (RAS) ietekmējošu zāļu kombinētas lietošanas ierobežojumi

2014. gada 23. maijā Eiropas Zāļu aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) 2014. gada 23. Maijā apstiprināja ierobežojumus kombinēt dažādas zāļu klases, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu (RAS), hormonu sistēmu, kas regulē asinsspiedienu un šķidruma līdzsvaru organismā.

Šīs zāles (dēvētas par zālēm, kas iedarbojas uz RAS) ietilpst trīs zāļu pamatklasēs: angiotenzīna receptoru blokatori (ARB, reizēm dēvēti par sartāniem), angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori (AKE-inhibitori) un tiešie renīna inhibitori, piemēram, aliskirēns. Jebkuru divu šo klašu zāļu kombinācija nav ieteicama, un jo īpaši pacienti ar diabētu saistītiem nieru darbības traucējumiem (diabētisku nefropātiju) nedrīkst saņemt ARB kombinācijā ar AKE-inhibitoru.

Ja šo zāļu kombināciju (dubultu blokādi) uzskata par pilnīgi nepieciešamu, ārstēšanu var veikt tikai speciālista uzraudzībā, rūpīgi novērojot pacienta nieru funkcijas, šķidruma un sāļu līdzsvaru un asinsspiedienu. Tas iekļauj arī ARB kandesartāna un valsartāna reģistrēto lietošanu kā papildu terapiju AKE-inhibitoriem tiem pacientiem ar sirds mazspēju, kuriem ir nepieciešama šāda kombinācija. Aliskirēna kombinācija ar ARB vai AKE-inhibitoru ir stingri kontrindicēta pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai diabētu.

CHMP viedoklis apstiprināja Eiropas Medicīnas aģentūras Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejā (PRAC) 2014. gada aprīļa rekomendācijas, izvērtējot pierādījumus no vairākiem plašiem pētījumiem, kas tika veikti pacientiem ar dažādiem iepriekš esošiem sirds un asinsrites darbības traucējumiem vai ar 2. tipa cukura diabētu. Šajos pētījumos tika pierādīts, ka ARB kombinācija ar AKE-inhibitoru, salīdzinot ar katru zāļu lietošanu atsevišķi, ir saistīta ar paaugstinātu hiperkaliēmijas (kālija līmeņa palielināšanās asinīs), nieru bojājumu vai zema asinsspiediena risku. Turklāt terapija ar dubulto RAS blokādi nesniedz ievērojamu ieguvumu pacientiem bez sirds mazspējas un tiek uzskatīts, ka atlasītai to pacientu grupai ar sirds mazspēju, kuriem citas ārstēšanas nav bijušas piemērotas, ieguvumi atsver risku. Šis plašais pierādījumu pārskats, kas attiecas uz visām zālēm, kas iedarbojas uz RAS, apstiprina iepriekšējā EMA pārskata secinājumus, kas attiecas tieši uz zālēm, kas satur aliskirēnu.¹

CHMP atzinums tika nosūtīts Eiropas Komisijai, kas izdeva galīgos lēmumus, kas kopš 2014. gada septembra ir spēkā visā ES.

¹ Zālēm, kas satur aliskirēnu, Eiropas Zāļu aģentūra rekomendē jaunas kontrindikācijas un brīdinājumus. Pieejami: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.



Informācija pacientiem

- Zāles, kas iedarbojas uz RAS, ir zāles, kuras iedarbojas uz hormonu sistēmu, kas regulē asinsspiedienu un šķidruma daudzumu organismā. Tās lieto, lai ārstētu tādas slimības kā augsts asinsspiediens vai sirds mazspēja (kad sirds nespēj sūknēt asinis pa organismu tik labi kā vajadzētu). Šīs zāles var būt no trim dažādām zāļu klasēm, dēvētām par ARB, AKE-inhibitoriem un tiešajiem renīna inhibitoriem (pēdējo klasi pārstāv zāles aliskirēns).
- Dažreiz, lai iegūtu lielāku efektu, kombinē divu dažādu klašu zāles, kas iedarbojas uz RAS. Tomēr, pārskatot jaunākos pierādījumus, var secināt, ka lielākajai daļai pacientu šāda kombinācija nesniedz lielākus ieguvumus un var palielināt zema asinsspiediena, palielināta kālija daudzuma asinīs un iespējama nieru bojājuma risku.
- Tādēļ vairs netiek ieteikts kombinēt zāles, kas iedarbojas uz RAS. ARB nedrīkst lietot kopā ar AKE-inhibitoru (pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem jau ir aizliegta šo abu veidu zāļu lietošana kopā ar aliskirēnu), jo īpaši tie pacienti, kuriem ir ar cukura diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
- Nelielam skaitam pacientu (pārsvarā ar sirds mazspēju) joprojām var būt medicīniska nepieciešamība kombinēt šīs divas zāļu klases. Ja tiek uzskatīts par pilnīgi nepieciešamu, ārstēšanu var veikt tikai speciālista uzraudzībā, rūpīgi novērojot pacienta nieru funkcijas, šķidruma un sāļu līdzsvaru un asinsspiedienu.
- Pacientiem, kuri pašlaik lieto šo zāļu kombināciju, vai tiem, kuriem ir kādas šaubas vai jautājumi, nākamajā kārtējā vizītē ar savu ārstu ir jāpārrunā savas zāles.

Informācija veselības aprūpes profesionāļiem

- Pamatojoties uz pašreizējiem pierādījumiem, nevienam pacientam netiek ieteikts lietot dubultu RAS blokādes terapiju, izmantojot AKE-inhibitorus, ARB vai aliskirēnu. AKE-inhibitorus un ARB jo īpaši nedrīkst vienlaicīgi izmantot pacientiem ar diabētisku nefropātiju un apstiprinātām esošām kontrindikācijām aliskirēna lietošanai kopā ar ARB vai AKE-inhibitoru pacientiem ar cukura diabētu vai vidēju līdz izteiktu nieru mazspēju ($GF\dot{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Atsevišķos gadījumos, kad ARB un AKE-inhibitora kombinētu lietošanu uzskata par pilnīgi nepieciešamu, ārstēšanu var veikt tikai speciālista uzraudzībā, rūpīgi novērojot pacienta nieru funkcijas, elektrolītus un asinsspiedienu.
- Šāda uzraudzīta lietošana nepieciešama arī pacientiem ar sirds mazspēju, kad kandesartānu vai valsartānu izmanto atbilstoši reģistrētajām indikācijām kā terapijas ar AKE-inhibitoriem papildlīdzeklis. Tomēr pacientiem ar hronisku sirds mazspēju dubulta blokāde ir jāizmanto tikai tiem pacientiem, kuriem ir minerālkortikoīdu antagonistu nepanesība un simptomi saglabājas, neskatoties uz citu optimālu terapiju.

Šo rekomendāciju pamatā ir pieejamo datu detalizēts pārskats, tostarp klīnisko pētījumu, metaanalīžu dati un publikācijas kā arī kardiovaskulārās medicīnas ekspertu grupas konsultācija.

- Plaši klīniskie pētījumi, piemēram, ONTARGET¹, ALTITUDE² un VA NEPHRON-D³, kā arī metaanalīžu dati, piemēram, Makani⁴ (ietverts vairāk nekā 68000 pacientu), pierāda, ka dubulta RAS blokāde ar kombinētu terapiju, lietojot AKE-inhibitorus, ARB vai aliskirēnu, salīdzinot ar monoterapiju, ir saistīta ar paaugstinātu nelabvēlīgu blakusparādību risku, tostarp hipotensijas, hiperkaliēmijas un nieru mazspējas risku, jo īpaši pacientiem ar diabētisku nefropātiju. Tas rada bažas, jo šiem

pacientiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jau ir īpaša nosliece attīstīties hiperkaliēmijai.

- Pieejamie dati par iedarbīgumu norāda, ka terapija ar dubultu RAS blokādi nesniedz ievērojamu ieguvumu vispārējā pacientu populācijā, kaut arī ir pierādījumi, kuri liecina, ka dažas atlasītas pacientu apakšgrupas var gūt labumu no šādas terapijas. Vairāki pētījumi ar pacientiem ar sirds mazspēju apliecina, ka pacientiem ar sirds mazspēju, terapijai pievienojot otras zāles, kas iedarbojas uz RAS, var samazināt hospitalizāciju skaitu.
- Kontrindikācijas, kuras pamatoja ALTITUDE pētījuma dati attiecībā uz AKE-inhibitoru vai ARB vienlaicīgu lietošanu ar aliskirēnu saturošām zālēm pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($\text{GF}\ddot{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), apstiprināja papildu datu pārskats.

Visām zālēm, kas iedarbojas uz RAS, ir attiecīgi mainīts zāļu apraksts.

Atsauces

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.

Papildu informācija par zālēm

Zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu (RAS), darbojas, bloķējot dažādus tās posmus.

ARB (satur aktīvās vielas azilsartānu, kandesartānu, eprosartānu, irbesartānu, losartānu, olmesartānu, telmisartānu un valsartānu) bloķē hormona, kuru dēvē par angiotenzīnu II, receptorus. Bloķējot šī hormona iedarbību, tiek paplašināti asinsvadi un samazināts nierēs atkārtoti absorbētā ūdens daudzums, šādi samazinot asinsspiedienu.

AKE-inhibitori (benazeprils, kaptoprils, cilazaprils, delaprils, enalaprils, fosinoprils, imidaprils, lizinoprils, moeksiprils, perindoprils, kvinaprils, ramiprils, spiraprils, trandolaprils un zofenoprils) un tiešais renīna inhibitors aliskirēns bloķē angiotenzīna II ražošanā iesaistītos specifiskos enzīmus (AKE-inhibitori bloķē angiotenzīnu konvertējošo enzīmu, bet renīna inhibitori bloķē enzīmu renīnu).

Zāles, kas iedarbojas uz RAS, ir apstiprinātas lietošanai Eiropas Savienībā (ES), ievērojot centrālās un nacionālās apstiprināšanas procedūras un ES ir plaši pieejami, izmantojot dažādus tirdzniecības nosaukumus.

Papildu informācija par procedūru

Zāles, kas iedarbojas uz RAS, pārskatīšanu ierosināja Itālijas Zāļu aģentūra (*AIFA*) saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu.

Šos datus pirmo reizi pārskatīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*). Tā kā dažas zāles, kas satur RAS, jau bija centrāli apstiprinātas, *PRAC* rekomendācijas tika nosūtītas uz Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*), kas ir atbildīga par jautājumiem saistībā ar cilvēkiem paredzētām zālēm, un kas savukārt pieņēma Aģentūras galīgo atzinumu. *CHMP* atzinums tika nosūtīts Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un izdeva galīgos lēmumus, kas kopš 2014. gada 4. un 9. septembra ir spēkā visā ES.

Sazinieties ar mūsu preses pārstāvjiem

Monika Benstetter vai Martin Harvey

Tālr.: (+44 0) 20 3660 8427

E-pasta adrese: press@ema.europa.eu