



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 września 2014 r.
EMA/554928/2014

Ograniczenie stosowania kombinacji leków oddziałujących na układ renina-angiotensyna (RAS)

W dniu 23 maja 2014 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków zatwierdził ograniczenie stosowania kombinacji różnych grup leków oddziałujących na układ hormonalny renina-angiotensyna (ang. renin-angiotensin system, RAS) kontrolujący ciśnienie krwi oraz ilość płynów w organizmie.

Leki te, nazywane środkami oddziałującymi na RAS, należą do trzech głównych grup — antagonistów receptora angiotensyny (ang. angiotensin-receptor blockers, ARB), znanych też jako sartany, inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) oraz bezpośrednich inhibitorów reniny, takich jak aliskiren. Nie zaleca się kojarzenia leków należących do którychkolwiek dwóch z tych trzech grup, a w szczególności nie powinno się podawać ARB z inhibitorem ACE pacjentom z zaburzeniami czynności nerek na tle cukrzycy (nefropatia cukrzycowa).

W sytuacji gdy stosowanie kombinacji tych leków (podwójna blokada) jest absolutnie konieczne, musi się ono odbywać pod nadzorem specjalisty, obejmującym ścisłą kontrolę czynności nerek, równowagi płynów i soli oraz ciśnienia krwi. Obejmowałoby ono zatwierdzone stosowanie ARB, kandesartanu lub walsartanu jako terapii uzupełniającej dla terapii z zastosowaniem inhibitorów ACE u pacjentów z niewydolnością serca, u których taka kombinacja jest niezbędna. U osób z zaburzeniami czynności nerek lub cukrzycą kombinacja aliskirenu i ERB lub inhibitora ACE jest bezwzględnie przeciwwskazana.

Opinia CHMP potwierdziła zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) z kwietnia 2014 r. wydane po analizie danych pochodzących z kilku dużych badań z udziałem pacjentów z różnymi wcześniej istniejącymi zaburzeniami pracy serca lub układu krążenia, albo z cukrzycą typu 2. W badaniach wykazano, że w porównaniu z monoterapią stosowanie kombinacji ARB z inhibitorem ACE było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii (zwiększonego stężenia potasu we krwi), uszkodzenia nerek lub niskiego ciśnienia krwi. Ponadto nie zaobserwowano znaczących korzyści ze stosowania podwójnej blokady u pacjentów bez niewydolności serca i uznano, że korzyści przewyższały ryzyko wyłącznie w określonej grupie pacjentów z niewydolnością serca, u których nie można było zastosować innego leczenia. Ocena obszernego materiału dowodowego dotyczącego środków oddziałujących na RAS podtrzymała wnioski sformułowane podczas poprzedniej oceny EMA dotyczącej leków zawierających aliskiren¹.

¹ Europejska Agencja Leków zaleca nowe przeciwwskazania i ostrzeżenia dla leków zawierających aliskiren. Dostępne na stronie internetowej:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1



Opinia CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która we wrześniu 2014 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję obowiązującą w całej UE.

Informacje dla pacjentów

- Środki oddziałujące na RAS to leki działające na układ hormonalny pomagający w kontrolowaniu ciśnienia krwi oraz ilości płynów w organizmie. Są stosowane w leczeniu schorzeń, takich jak nadciśnienie tętnicze lub niewydolność serca (serce nie jest w stanie pompować odpowiedniej ilości krwi w organizmie). Leki te należą do trzech różnych grup znanych jako ARB, inhibitory ACE oraz bezpośrednio inhibitory reniny (przedstawicielem ostatniej grupy jest aliskiren).
- Czasami stosuje się kombinacje tych leków z dwóch różnych grup, aby zwiększyć efekt terapeutyczny. W ocenie ostatnio zebranego materiału dowodowego zasugerowano jednak, że u większości pacjentów taka kombinacja nie zwiększa korzyści, a może zwiększać ryzyko niskiego ciśnienia krwi, wyższego stężenia potasu we krwi oraz uszkodzenia nerek.
- W związku z tym nie zaleca się już kojarzenia środków oddziałujących na RAS. W szczególności nie powinno się jednocześnie podawać ARB i inhibitorów ACE pacjentom, u których występują zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą (stosowanie któregośkolwiek z tych grup leków wraz z aliskirenem jest już zabronione u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek).
- Konieczność stosowania kombinacji leków z dwóch grup może nadal dotyczyć niewielkiej liczby pacjentów (głównie z niewydolnością serca). Jeśli ich stosowanie jest absolutnie konieczne, musi się odbywać pod nadzorem specjalisty, obejmującym ścisłą kontrolę czynności nerek, równowagi płynów i soli oraz ciśnienia krwi.
- Pacjenci przyjmujący obecnie kombinację tych leków lub mający pytania lub wątpliwości, powinni omówić leczenie ze swoim lekarzem podczas najbliższej wizyty kontrolnej.

Informacje dla personelu medycznego

- W świetle obecnych dowodów nie zaleca się prowadzenia terapii z zastosowaniem podwójnej blokady RAS w postaci kombinacji inhibitorów ACE z ARB lub aliskirenem u żadnego pacjenta. Kombinacji inhibitorów ACE z ARB nie powinno się w szczególności stosować u pacjentów z nefropatią cukrzycową. Potwierdzono też obecnie obowiązujące przeciwwskazania co do stosowania aliskirenu z ARB lub inhibitorem ACE u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (GFR 60 ml/min/1,73 m²).
- W indywidualnych przypadkach, w których leczenie skojarzone z zastosowaniem ARB i inhibitora ACE zostało uznane za absolutnie konieczne, musi się ono odbywać pod nadzorem specjalisty, obejmującym ścisłą kontrolę czynności nerek, równowagi elektrolitowej i ciśnienia krwi.
- Takie kontrolowane leczenie obejmowałoby zatwierdzone stosowanie kandesartanu lub walsartanu jako terapii uzupełniającej u pacjentów z niewydolnością serca przyjmujących inhibitory ACE. Jednak u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca stosowanie podwójnej blokady powinno ograniczać się do osób z nietolerancją antagonistów mineralokortykoidów i z objawami utrzymującymi się mimo innej optymalnej terapii.

Zalecenia te opierają się na szczegółowej ocenie dostępnych danych, w tym pochodzących z badań klinicznych, metaanaliz oraz publikacji, oraz na poradach grupy ekspertów medycyny układu krążenia.

- Istnieją wyraźne dowody pochodzące z dużych badań klinicznych, takich jak ONTARGET¹, ALTITUDE² i VA NEPHRON-D³ oraz z metaanaliz, takich jak ta przeprowadzona przez Makanięgo⁴

(obejmująca ponad 68 000 pacjentów), wskazujące, że w porównaniu z monoterapią podwójna blokada RAS w postaci kombinacji inhibitorów ACE z ARB lub aliskirenem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym niedociśnienia, hiperkaliemii i niewydolności nerek, w szczególności u pacjentów z nefropatią cukrzycową. W przypadku tych pacjentów, jak również osób z zaburzeniami czynności nerek, jest to wyjątkowo niepokojące, ponieważ osoby te są już narażone na rozwój hiperkaliemii.

- Dostępne dane dotyczące skuteczności wskazują, że podwójna blokada nie zapewnia znaczących korzyści w ogólnej populacji pacjentów, choć niektóre subpopulacje prawdopodobnie mogłyby z tego rodzaju terapii skorzystać. W przypadku pacjentów z niewydolnością serca istnieją dowody, że wprowadzenie do terapii drugiego środka oddziałującego na RAS może zmniejszyć liczbę hospitalizacji.
- Obecne przeciwwskazanie dotyczące jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE lub ARB z lekami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), opierające się na danych pochodzących z badania ALTITUDE, zostało potwierdzone w świetle oceny dodatkowych danych.

Informacja o produkcie w przypadku wszystkich środków oddziałujących na RAS została odpowiednio zmieniona.

Piśmiennictwo.

1. Yusuf S, Teo KK, Pogue J i wsp. (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 i wsp. (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 i wsp. (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 i wsp. 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.

Więcej informacji o leku

Działanie środków oddziałujących na RAS polega na hamowaniu układu renina-angiotensyna (RAS) na różnych etapach.

ARB (zawierające substancje czynne azilsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan i walsartan) blokują receptory dla hormonu o nazwie angiotensyna II. Hamowanie działania tego hormonu pozwala na rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz pomaga zmniejszyć ilość wody wchłanianej ponownie przez nerki, co obniża ciśnienie krwi w organizmie.

Inhibitory ACE (benazepryl, kaptopryl, cilazapryl, delapryl, enalapryl, fosinopryl, imidapryl, lisynopryl, moeksypryl, peryndopryl, chinapryl, ramipryl, spirapryl, trandolapryl czy zofenopryl) oraz bezpośredni inhibitor reniny, aliskiren, hamują działanie określonych enzymów biorących udział w wytwarzaniu angiotensyny II w organizmie (inhibitory ACE hamują konwertazę angiotensyny, natomiast inhibitory reniny – enzym o nazwie renina).

Środki oddziałujące na RAS zostały dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE) na podstawie centralnych i krajowych procedur i są powszechnie dostępne w UE pod różnymi nazwami handlowymi.

Więcej informacji o procedurze

Niniejszą procedurę ponownej oceny środków oddziałujących na RAS wszczęto na wniosek włoskiej agencji nadzorującej leki (AIFA) zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Ponowną ocenę dostępnych danych początkowo prowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). Ponieważ środki oddziałujące na RAS zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedury centralnej, zalecenia PRAC zostały przekazane do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za wszystkie kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął ostateczne stanowisko Agencji w tej sprawie. Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która ją zatwierdziła i w dniu 4 i 9 września 2014 r. wydała ostateczne, prawnie wiążące decyzje ważne w całej UE.

Dane kontaktowe naszych rzeczników prasowych

Monika Benstetter lub Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu