



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9. septembra 2014
EMA/554928/2014

Obmedzenie kombinovaného používania liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém (RAS)

Dňa 23. mája 2014 Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) Európskej agentúry pre lieky schválil obmedzenia na kombinovanie rôznych tried liekov, ktoré pôsobia na renín-angiotenzínový systém (RAS), hormonálny systém, ktorý riadi krvný tlak a objem tekutín v tele.

Tieto lieky (nazývajú sa lieky pôsobiace na systém RAS) patria do troch hlavných tried: blokátory receptora pre angiotenzín (ARB, známe tiež ako sartany), inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-inhibítory) a priame renínové inhibítory, napríklad aliskirén. Kombinácia liekov, ktoré patria do ktorýchkoľvek dvoch týchto tried sa neodporúča a ARB spolu s ACE-inhibítormi sa nemá podávať najmä pacientom, ktorí majú problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou (diabetická nefropatia).

Keď sa kombinácia týchto liekov (duálna blokáda) považuje za absolútne nevyhnutnú, musí sa podávať pod dohľadom špecialistu pri pozornom sledovaní funkcie obličiek, rovnováhy tekutín a solí a krvného tlaku. To by mohlo zahŕňať povolené použitie ARB, kandesartanu alebo valsartanu ako doplňujúcej liečby k liečbe ACE-inhibítormi u pacientov so zlyhávaním srdca, ktorí potrebujú takúto kombináciu. Kombinácia aliskirénu s ARB alebo ACE-inhibítormi je prísne kontraindikovaná u osôb s poruchou funkcie obličiek alebo cukrovkou.

V stanovisku výboru CHMP v apríli 2014 sa potvrdili odporúčania Výboru pre posudzovanie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC) agentúry na základe posúdenia dôkazov z niekoľkých rozsiahlych štúdií zahŕňajúcich pacientov s rôznymi existujúcimi poruchami srdca a obehu alebo s cukrovkou typu 2. Na základe týchto štúdií sa zistilo, že kombinácia ARB s ACE-inhibítormi súvisí so zvýšeným rizikom hyperkaliémie (zvýšenou hladinou draslíka v krvi), poškodením obličiek alebo nízkym krvným tlakom v porovnaní s používaním liekov v monoterapii. Okrem toho sa nepozorovali významné prínosy duálnej blokády u pacientov bez zlyhávania srdca a predpokladá sa, že prínosy prevyšujú riziko len vo vybranej skupine pacientov so zlyhávaním srdca, u ktorých iná liečba nie je vhodná. Toto rozsiahle preskúmanie dôkazov týkajúcich sa všetkých liekov pôsobiacich na systém RAS podporilo závery predchádzajúceho preskúmania agentúrou EMA, konkrétne v súvislosti s liekmi obsahujúcimi aliskirén.¹

Stanovisko výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá v septembri 2014 vydala záverečné rozhodnutia platné v celej EÚ.

¹ Európska agentúra pre lieky odporúča nové kontraindikácie a upozornenia pre lieky obsahujúce aliskirén. K dispozícii na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1



Informácie pre pacientov

- Lieky pôsobiace na systém RAS sú lieky, ktoré účinkujú na hormonálny systém, ktorý pomáha kontrolovať krvný tlak a množstvo tekutiny v tele. Tieto lieky sa používajú na liečbu takých stavov ako je vysoký krvný tlak alebo zlyhávanie srdca (keď srdce nedokáže pumpovať krv v tele tak, ako by malo). Tieto lieky môžu pochádzať z troch rôznych tried známych ako ARB, ACE-inhibítory a priame renínové inhibítory (medzi ktoré patrí liek aliskirén).
- Lieky pôsobiace na systém RAS z dvoch rôznych tried sa niekedy kombinovali na zvýšenie účinku. Z preskúmania najnovších dôkazov však vyplýva, že takouto kombináciou sa u väčšiny pacientov prínosy nezvyšujú a môže sa zvýšiť riziko nízkeho krvného tlaku, zvýšenej hladiny draslíka v krvi a možného poškodenia obličiek.
- Kombinovanie liekov pôsobiacich na systém RAS sa preto už neodporúča. ARB s ACE-inhibítorm sa nemajú podávať najmä pacientom, ktorí majú problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou (používanie jedného z týchto typov lieku spolu s aliskirénom je už zakázané u pacientov s cukrovkou alebo obličkovými problémami).
- U malého počtu pacientov (väčšinou so zlyhávaním srdca) je možno stále potrebné kombinovať dve triedy týchto liekov. Keď sa to považuje za absolútne nevyhnutné, uskutoční sa to pod dohľadom špecialistu pri pozornom sledovaní funkcie obličiek, rovnováhy tekutín a solí a krvného tlaku.
- Pacienti, ktorí v súčasnosti užívajú kombináciu týchto liekov alebo ktorí majú akékoľvek obavy alebo otázky, sa majú porozprávať o svojej liečbe so svojím lekárom pri ďalšej pravidelnej návšteve.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Terapia zahŕňajúca duálnu blokádu systému RAS pri kombinovanom použití ACE-inhibítora, ARB alebo aliskirénu sa na základe súčasných dôkazov neodporúča u žiadneho pacienta. Súbežne sa nemajú používať ACE-inhibítory a ARB najmä u pacientov s diabetickou nefropatiou a existujúce kontraindikácie na použitie aliskirénu buď s ARB alebo ACE-inhibítorm u pacientov s ochorením diabetes mellitus alebo miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sú potvrdené.
- V individuálnych prípadoch, keď sa kombinované použitie ARB a ACE-inhibítora považuje za absolútne nevyhnutné, musí sa uskutočniť pod dohľadom špecialistu pri pozornom sledovaní funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku.
- Takéto použitie pod dohľadom má zahŕňať povolené použitie kandesartanu alebo valsartanu ako doplňujúcej liečby k liečbe ACE-inhibítormi u pacientov so zlyhávaním srdca. U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca sa má však duálna blokáda obmedziť na pacientov, ktorí neznášajú antagonisty mineralokortikoidov a pri pretrvávajúcich symptómoch napriek inej optimálnej terapii.

Tieto odporúčania sú založené na dôkladnom preskúmaní dostupných údajov vrátane klinických skúšaní, meta-analýz a publikácií, ako aj na odporúčaní skupiny odborníkov na kardiovaskulárnu medicínu.

- K dispozícii sú značné dôkazy z rozsiahlych klinických skúšaní, ako je skúšanie ONTARGET¹, ALTITUDE² a VA NEPHRON-D³ a z meta-analýz, napríklad ktorú uskutočnil Makani⁴ (zahŕňa viac ako 68 000 pacientov), ktorými sa dokázalo, že duálna blokáda systému RAS pri kombinovanom použití ACE-inhibítora, ARB alebo aliskirénu súvisí so zvýšeným rizikom nežiaducich udalostí vrátane hypotenzie, hyperkaliémie a zlyhávania obličiek v porovnaní s monoterapiou, najmä u

pacientov s diabetickou nefropatiou. To vyvoláva mimoriadnu obavu, keďže títo pacienti a pacienti s poruchou funkcie obličiek už sú náchylní na vznik hyperkaliémie.

- Z dostupných údajov o účinnosti vyplýva, že takáto duálna blokáda neposkytuje významný prínos v celkovej populácii pacientov, aj keď pre niektoré vybrané podskupiny pacientov môže byť prínosom. U pacientov so zlyhávaním srdca sú k dispozícii určité dôkazy, že pridanie druhého lieku pôsobiaceho na systém RAS môže znížiť počet hospitalizácií.
- Existujúca kontraindikácia na súbežné použitie ACE-inhibítorov alebo ARB spolu s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s ochorením diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), ktorá je založená na údajoch zo štúdie ALTITUDE, bola potvrdená po preskúmaní ďalších údajov.

Informácie o výrobku pre všetky lieky pôsobiace na systém RAS boli v súlade s tým zmenené.

Literatúra

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.

Ďalšie informácie o lieku

Lieky pôsobiace na systém RAS účinkujú tak, že zablokujú rôzne stupne renín-angiotenzínového systému (RAS).

ARB (obsahujúce účinné látky azilsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan alebo valsartan) blokuje receptory pre hormón, ktorý sa nazýva angiotenzín II. Zablokovanie účinku tohto hormónu umožňuje rozšírenie krvných ciev a pomáha znížiť množstvo vody spätne absorbovanej obličkami, čím sa zníži krvný tlak v tele.

ACE-inhibítory (benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, chinapril, ramipril, spirapril, trandolapril alebo zofenopril) a priamy renínový inhibítor aliskirén blokuje účinok špecifických enzýmov, ktoré sa podieľajú na produkcii angiotenzínu II v tele (ACE-inhibítory blokuje enzým konvertujúci angiotenzín, zatiaľ čo renínové inhibítory blokuje enzým, ktorý sa nazýva renín).

Lieky pôsobiace na systém RAS boli povolené v Európskej únii (EÚ) centrálnymi a vnútroštátnymi schvaľovacími postupmi a v EÚ sú bežne dostupné pod rôznymi obchodnými názvami.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie liekov pôsobiacich na systém RAS bolo iniciované na žiadosť agentúry pre lieky v Taliansku (AIFA) podľa článku 31 smernice 2001/83/ES.

Preskúmanie týchto údajov vykonal najprv Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC). Keďže niektoré lieky pôsobiace na systém RAS boli povolené centrálnne, odporúčania výboru PRAC boli zaslané Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP), ktorý zodpovedá za otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie, ktorý prijal záverečné stanovisko agentúry. Stanovisko výboru CHMP bolo potom zaslané Európskej komisii, ktorá ho potvrdila a 4. a 9. septembra 2014 vydala záverečné rozhodnutia platné v celej EÚ.

Obráťte sa na našich tlačových tajomníkov

Monika Benstetterová alebo Martin Harvey

Telefónne číslo: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu