

9. september 2014
EMA/554928/2014

Omejitev kombinirane uporabe zdravil, ki vplivajo na renin-angiotenzinski sistem (RAS)

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila je 23. maja 2014 sprejel omejitve kombinirane uporabe zdravil različnih skupin, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, tj. hormonski sistem, ki uravnava krvni tlak in tekočinski volumen v telesu.

Ta zdravila (imenovana snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem) spadajo v tri glavne skupine zdravil: zaviralci angiotenzinskih receptorjev (ARB-ji, ki jih imenujemo tudi sartani), zaviralci angiotenzin konvertirajočega encima (zaviralci ACE) in neposredni zaviralci renina, kot je aliskiren. Kombinacija dveh zdravil katerih koli omenjenih skupin ni priporočljiva. Uporabi zaviralcev angiotenzinskih receptorjev skupaj z zaviralci ACE se je treba posebej izogibati pri bolnikih z ledvičnimi težavami, povezanimi s sladkorno boleznijo (diabetično nefropatijo).

Če je kombinacija teh zdravil (zdravljenje z dvojnimi zaviranjem) nujno potrebna, mora biti izvedena pod nadzorom zdravnika specialista ob skrbnem spremljanju delovanja ledvic, tekočinskega ravnovesja in ravnovesja soli ter krvnega tlaka. To bi vključevalo licencirano uporabo zaviralca angiotenzinskih receptorjev kandesartana ali valsartana kot dodatnega zdravljenja k zaviralcem ACE pri bolnikih s srčnim popuščanjem, pri katerih je takšna kombinacija potrebna. Kombinacija aliskirena z zaviralci angiotenzinskih receptorjev ali zaviralci ACE je strogo kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro ali sladkorno boleznijo.

Po oceni dokazov iz več obsežnih študij pri bolnikih z različnimi predhodno obstoječimi srčnimi motnjami in motnjami krvnega obtoka ali s sladkorno boleznijo tipa 2 je odbor CHMP s svojim mnenjem potrdil priporočila Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC). V teh študijah so ugotovili, da je kombinacija zaviralcev angiotenzinskih receptorjev z zaviralci ACE povezana s povečanim tveganjem za hiperkaliemijo (zvišano koncentracijo kalija v krvi), ledvično okvaro ali nizek krvni tlak v primerjavi z uporabo katerega koli od zdravil v monoterapiji. Nadalje zdravljenje z dvojnimi zaviranjem ni pokazalo nobenih pomembnih koristi pri bolnikih brez srčnega popuščanja, zato naj bi bilo razmerje med tveganji in koristmi ugodno samo pri izbrani skupini bolnikov s srčnim popuščanjem, pri katerih ni mogoče uporabiti drugih vrst zdravljenja. Ta širok pregled dokazov, povezanih z vsemi snovmi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, podpira zaključke prejšnjega pregleda EMA, ki se je posebej nanašal na zdravila, ki vsebujejo aliskiren.¹

¹ Evropska agencija za zdravila priporoča nove kontraindikacije in opozorila za zdravila, ki vsebujejo aliskiren. Na voljo na naslovu: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1



Odbor CHMP je mnenje posredoval Evropski komisiji, ki je septembra 2014 izdala končno odločbo, veljavno po vsej EU.

Informacije za bolnike

- Snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, so zdravila, ki delujejo na hormonski sistem, ki pomaga uravnavati krvni tlak in količino tekočine v telesu. Uporabljajo se za zdravljenje stanj, kot sta visok krvni tlak ali srčno popuščanje (stanja, pri katerem srce ne zmore črpati toliko krvi, kot je telo potrebuje). Zdravila so lahko iz treh različnih skupin, tj. zaviralci angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE in neposredni zaviralci renina, kot je na primer aliskiren.
- Občasno je bila uporabljena kombinacija snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, iz dveh različnih skupin, da bi se povečal njihov učinek. Vendar je pregled najnovejših dokazov pokazal, da pri večini bolnikov takšna kombinacija ne poveča koristi in lahko poveča tveganje za nizek krvni tlak, zvišano koncentracijo kalija v krvi in morebitno ledvično okvaro.
- Kombiniranje snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, zato ni več priporočljivo. Uporabi zaviralcev angiotenzinskih receptorjev skupaj z zaviralci ACE (uporaba katere koli od teh vrst zdravil skupaj z aliskirenom je že prepovedana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvičnimi težavami) se je treba posebej izogibati pri bolnikih z ledvičnimi težavami, povezanimi s sladkorno boleznijo.
- Pri majhnem številu bolnikov (večinoma s srčnim popuščanjem) morda še vedno obstaja medicinska potreba po kombinirani uporabi dveh skupin teh zdravil. Če je kombinacija teh zdravil nujno potrebna, mora biti izvedena pod nadzorom zdravnika specialista ob skrbnem spremljanju delovanja ledvic, tekočinskega ravnovesja in ravnovesja soli ter krvnega tlaka.
- Bolniki, ki trenutno jemljejo kombinacijo teh zdravil ali ki imajo kakršne koli pomisleke ali vprašanja, naj se o svojih zdravilih pogovorijo z zdravnikom na naslednjem rednem pregledu.

Informacije za zdravstvene delavce

- Na podlagi trenutnih dokazov zdravljenje z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena ni priporočeno pri nobenih bolnikih. Zaviralcev ACE in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev se ne sme sočasno uporabljati pri bolnikih z diabetično nefropatijo. Potrjene so tudi obstoječe kontraindikacije glede uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinskih receptorjev ali zaviralci ACE pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali zmerno do hudo ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1,73 m²).
- Če je pri posameznem primeru kombinirana uporaba zaviralcev angiotenzinskih receptorjev in zaviralcev ACE nujno potrebna, mora biti izvedena pod nadzorom zdravnika specialista ob skrbnem spremljanju delovanja ledvic, vrednosti elektrolitov in krvnega tlaka.
- Takšna nadzorovana uporaba bi vključevala licencirano uporabo kandesartana ali valsartana kot dodatno zdravljenje k zaviralcem ACE pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Vendar mora biti pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem zdravljenje z dvojnimi zaviranjem omejeno na tiste, ki ne prenašajo mineralokortikoidnih antagonistov in pri katerih simptomi kljub drugemu optimalnemu zdravljenju ne izginejo.

Ta priporočila temeljijo na podrobnem pregledu razpoložljivih podatkov, vključno s kliničnimi preskušanji, metaanalizami in publikacijami ter nasvetu skupine strokovnjakov za srčno-žilna vprašanja.

- Obstaja veliko dokazov iz obsežnih kliničnih preskušanj, kot so ONTARGET1, ALTITUDE2 in VA NEPHRON-D3, in metaanaliz, kot je Makani4 (vključenih je bilo več kot 68 000 bolnikov), ki kažejo, da je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena povezano s povečanim tveganjem za neželene učinke, vključno s hipotenzijo, hiperkaliemijo in ledvično odpovedjo, v primerjavi z monoterapijo, zlasti pri bolnikih z diabetično nefropatijo. To je zlasti zaskrbljujoče, saj so ti bolniki in bolniki z ledvično okvaro nagnjeni k razvoju hiperkaliemije.
- Razpoložljivi podatki o učinkovitosti kažejo, da takšno zdravljenje z dvojnimi zaviranjem ne zagotavlja pomembne koristi pri splošni populaciji bolnikov, čeprav bi lahko nekaterim izbranim podpopulacijam bolnikov to zdravljenje koristilo. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem obstajajo dokazi, da lahko dodatek druge snovi, ki deluje na renin-angiotenzinski sistem, zmanjša število sprejemov v bolnišnico.
- Obstoječe kontraindikacije glede sočasne uporabe zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), ki temeljijo na podatkih iz študije ALTITUDE, so bile potrjene ob upoštevanju dodatnih pregledanih podatkov.

Informacije o zdravilu za vse snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, so bile zato ustrezno spremenjene.

Referenčna literatura.

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.

Več o zdravilu

Snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, zavirajo različne faze renin-angiotenzinskega sistema.

Zaviralci angiotenzinskih receptorjev (vsebujejo zdravilne učinkovine azilsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan ali valsartan) zavirajo receptorje za hormon, ki se imenuje angiotenzin II. Z zaviranjem delovanja tega hormona se lahko žile razširijo, kar pomaga zmanjšati količino vode, ki jo ponovno absorbirajo ledvice, s tem pa zmanjšati krvni tlak v telesu.

Zaviralci ACE (benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moeksipril, perindopril, kvinapril, ramipril, spirapril, trandolapril ali zofenopril) in neposredni zaviralec renina aliskiren zavirajo delovanje točno določenih encimov, ki sodelujejo pri tvorbi angiotenzina II v telesu (zaviralci ACE zavirajo angiotenzin konvertirajoči encim, zaviralci renina pa encim, ki se imenuje renin).

Snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, so bile v Evropski uniji (EU) odobrene po centraliziranih in nacionalnih postopkih in so široko dostopne v EU pod vrsto različnih lastniških imen.

Več o postopku

Pregled snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, se je začel na zahtevo italijanske agencije za zdravila (AIFA) v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES.

Pregled teh podatkov je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC). Ker so bile nekatere snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, odobrene po centraliziranem postopku, je PRAC priporočila posredoval Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), pristojnemu za vsa vprašanja, povezana z zdravili za uporabo v humani medicini, ki je sprejel končno mnenje agencije. Odbor CHMP je mnenje nato posredoval Evropski komisiji, ki ga je potrdila in 4. in 9. septembra izdala končno pravno zavezujočo odločbo, ki velja za celotno EU.

Stopite v stik z našimi tiskovnimi predstavniki

Monika Benstetter ali Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu