



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

9 september 2014
EMA/554928/2014

Begränsning av kombinerad användning av läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet (RAS)

Den 23 maj 2014 godkände Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) begränsningar avseende kombinationen av olika läkemedelsklasser som verkar på renin-angiotensinsystemet (RAS), ett hormonsystem som reglerar blodtrycket och vätskevolymen i kroppen.

Dessa läkemedel (som kallas RAS-verkande medel) tillhör tre huvudklasser: angiotensinreceptorblockerare (ARB, ibland kallade sartaner), angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och direkta reninhämmare såsom aliskiren. Inga läkemedel från två av dessa klasser bör kombineras och i synnerhet bör patienter med diabetes-relaterade njurproblem (diabetisk nefropati) inte ges en ARB tillsammans med en ACE-hämmare.

När kombination av dessa läkemedel (dubbel blockad) anses absolut nödvändig måste den utföras under specialistövervakning med noggrann övervakning av njurfunktion, vätske- och saltbalans och blodtryck. I detta ska ingå godkänd användning av ARB-medlen candesartan eller valsartan som tilläggsterapi till ACE-hämmare hos patienter med hjärtsvikt som behöver en sådan kombination. Att kombinera aliskiren med en ARB eller ACE-hämmare är strikt kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion eller diabetes.

CHMP:s yttrande bekräftade rekommendationerna från PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), som är Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, från april 2014, efter bedömning av beläggen från flera stora studier av patienter med olika befintliga hjärt- och cirkulationsrubbingar, eller med typ 2-diabetes. Dessa studier fann att kombinationen av en ARB med en ACE-hämmare förknippades med en ökad risk för hyperkalemi (ökad kaliumhalt i blodet), njurskada eller lågt blodtryck jämfört med om något av läkemedlen användes ensamt. Dessutom sågs ingen signifikant nytta av dubbel blockad hos patienter utan hjärtsvikt och nyttan ansågs bara uppväga risken i en utvald grupp av patienter med hjärtsvikt hos vilka andra behandlingar inte var lämpliga. Denna breda granskning av beläggen för samtliga RAS-verkande medel gav stöd åt slutsatserna från en tidigare EMA-granskning som gällde läkemedel innehållande aliskiren.¹

CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som i september 2014 utfärdade slutliga beslut som gäller i hela EU.

¹ Europeiska läkemedelsmyndigheten rekommenderar nya kontraindikationer och varningar för aliskiren-innehållande läkemedel. Finns på: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1



Information till patienter

- RAS-verkande medel är läkemedel som verkar på ett hormonsystem som hjälper till att reglera blodtrycket och mängden vätska i kroppen. De används för att behandla tillstånd såsom högt blodtryck eller hjärtsvikt (när hjärtat inte förmår pumpa runt blodet i kroppen som det ska). Dessa läkemedel kan tillhöra tre olika klasser som kallas ARB, ACE-hämmare och direkta reninhämmare (den sista klassen utgörs av läkemedlet aliskiren).
- RAS-verkande medel från två olika klasser har ibland kombinerats för att få en ökad effekt. En granskning av de senaste beläggen tyder dock på att en sådan kombination hos de flesta patienter inte ökar nyttan, och att den kan öka riskerna för lågt blodtryck, ökad kaliumhalt i blodet och möjlig njurskada.
- Att kombinera RAS-verkande medel är därför inte längre rekommenderat. I synnerhet bör inte patienter som har njurproblem i samband med diabetes få en ARB med en ACE-hämmare (för patienter med diabetes eller njurproblem är det redan förbjudet att använda någon av dessa läkemedelstyper med aliskiren).
- För ett litet antal patienter (främst med hjärtsvikt) kan det fortfarande finnas ett medicinskt behov att kombinera två av dessa läkemedelsklasser. När detta anses absolut nödvändigt kommer det att ske under specialistövervakning med noggrann övervakning av njurfunktion, vätske- och saltbalans och blodtryck.
- Patienter som just nu tar en kombination av dessa läkemedel, eller som har några funderingar eller frågor, bör diskutera sin medicinering med sin läkare vid nästa inplanerade besök.

Information till sjukvårdspersonal

- Utifrån den nuvarande kunskapen rekommenderas inte behandling med dubbel RAS-blockad genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren hos någon patient. I synnerhet bör inte ACE-hämmare och ARB-medel användas samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati, och de befintliga kontraindikationerna bekräftas avseende användning av aliskiren med antingen en ARB eller en ACE-hämmare hos patienter med diabetes mellitus eller måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- I enskilda fall där kombinerad användning av en ARB och ACE-hämmare anses absolut nödvändig måste den utföras under specialistövervakning med noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.
- I en sådan övervakad användning bör ingå godkänd användning av candesartan eller valsartan som tilläggsterapi till ACE-hämmare hos patienter med hjärtsvikt. Hos patienter med kronisk hjärtsvikt ska dock dubbel blockad begränsas till patienter som är intoleranta mot mineralokortikoidantagonister och som har kvarstående symtom trots annan optimal terapi.

Dessa rekommendationer bygger på en utförlig granskning av de tillgängliga uppgifterna, inräknat kliniska prövningar, metaanalyser och publikationer, samt råd från en grupp experter inom kardiovaskulär medicin.

- Det finns betydande belägg från stora kliniska prövningar såsom ONTARGET¹, ALTITUDE² och VA NEPHRON-D³ och från metaanalyser såsom den av Makani⁴ (med över 68 000 patienter) som visar att dubbel RAS-blockad genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren är förknippad med en förhöjd risk för biverkningar, däribland hypotoni, hyperkalemi och njursvikt jämfört med monoterapi, särskilt hos patienter med diabetisk nefropati. Detta är särskilt oroande

eftersom dessa patienter och patienter med nedsatt njurfunktion redan löper hög risk att utveckla hyperkalemi.

- Tillgängliga effektuppgifter visar att en sådan dubbel blockad inte ger någon signifikant nytta i den allmänna patientpopulationen, även om vissa utvalda subpopulationer av patienter möjligen kan dra nytta av den. För patienter med hjärtsvikt talar vissa belägg för att tillägget av ett andra RAS-verkande medel kan minska antalet sjukhusintagningar.
- Den befintliga kontraindikationen för samtidig användning av ACE-hämmare eller ARB med aliskiren-innehållande läkemedel till patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), som bygger på ALTITUDE-studiedata, bekräftades mot bakgrund av de kompletterande uppgifter som granskats.

Produktinformationen för samtliga RAS-verkande medel har ändrats i enlighet med detta.

Referensdokument:

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.

Mer om läkemedlet

RAS-verkande medel verkar genom att blockera olika stadier i renin-angiotensinsystemet (RAS).

ARB (innehållande de aktiva substanserna azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan eller valsartan) blockerar receptorer för ett hormon som kallas angiotensin II. När verkan av detta hormon blockeras kan blodkärlen vidgas och mängden vatten som återupptas av njurarna minska, vilket sänker blodtrycket i kroppen.

ACE-hämmare (benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, kinapril, ramipril, spirapril, trandolapril eller zofenopril) och den direkta reninhämmaren aliskiren blockerar verkan av specifika enzymer som deltar i produktionen av angiotensin II i kroppen (ACE-hämmare blockerar enzymet angiotensinkonvertas, medan reninhämmare blockerar ett enzym som kallas renin).

RAS-verkande medel har godkänts i Europeiska unionen (EU) genom centrala och nationella förfaranden för godkännande och är allmänt tillgängliga inom EU under många olika produktnamn.

Mer om förfarandet

Granskningen av RAS-verkande medel inleddes på begäran av Italiens läkemedelsmyndighet (AIFA) enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG.

Först granskades dessa data av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC). Eftersom vissa RAS-verkande medel har godkänts centralt skickades PRAC:s rekommendationer till kommittén för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för frågor som rör läkemedel avsedda för människor, vilken antog EMA:s slutliga yttrande. CHMP:s yttrande vidarebefordrades därefter till Europeiska kommissionen, som bekräftade det och utfärdade slutliga beslut, som gäller i hela EU, den 4 och 9 september 2014.

Kontakta våra pressansvariga

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-post: press@ema.europa.eu