



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 maj 2014

EMA/294911/2014

Ograniczenia dotyczące skojarzonego stosowania leków oddziałujących na układ renina-angiotensyna (RAS) – CHMP zatwierdza zalecenia PRAC.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) zatwierdził zalecenia dotyczące ograniczeń skojarzonego stosowania różnych klas leków oddziałujących na hormonalny układ renina-angiotensyna (RAS), który reguluje ciśnienie tętnicze krwi i objętość płynów w organizmie.

Leki te (nazywane środkami oddziałującymi na RAS) należą do trzech głównych klas: antagoniści receptora angiotensyny (ARBs, czasami nazywane sartanami), inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) oraz bezpośrednio inhibitory reniny, np. aliskiren. Łączenie leków z dwóch z tych klas nie jest zalecane, w szczególności nie należy podawać ARB z inhibitorem ACE pacjentom z problemami z nerkami wywołanymi cukrzycą (nefropatia cukrzycowa).

W przypadkach, kiedy skojarzone stosowanie tych leków (podwójna blokada) jest absolutnie konieczne, musi być zastosowany szczególny nadzór specjalisty, polegający na dokładnym kontrolowaniu czynności nerek, równowagi wodno-elektrolitowej i ciśnienia krwi. Zalecenie to dotyczy kandesartanu i walsartanu, które należą do grupy ARB, i można je stosować z inhibitorami ACE u pacjentów z problemami z sercem, którzy wymagają takiego połączenia. Skojarzone leczenie aliskirenem i ARB lub inhibitorami ACE jest bezwzględnie przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub cukrzycą.

Opinia CHMP potwierdza zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC) z kwietnia 2014r., który ocenił dane z kilku dużych badań, w których uczestniczyli pacjenci z wcześniej stwierdzonymi chorobami serca i zaburzeniami krążenia, lub z cukrzycą typu 2. Badania te wykazały, że skojarzone stosowanie leku ARB z inhibitorem ACE wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii (zwiększenie stężenia potasu we krwi), uszkodzeniem nerek lub za niskim ciśnieniem tętniczym krwi, w porównaniu z stosowaniem tylko jednego leku. Ponadto, nie zaobserwowano żadnych istotnych korzyści ze stosowania podwójnej blokady u pacjentów bez zaburzeń pracy serca, a korzyści ze stosowania przeważały nad ryzykiem tylko w przypadku wybranej grupy pacjentów z zaburzeniami czynności serca, dla których inne metody leczenia były nieodpowiednie. Szeroka analiza



danych dotyczących wszystkich leków oddziałujących na RAS potwierdza wnioski z poprzedniego przeglądu danych ocenionych, przez EMA dla leków zawierających aliskiren.¹

Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej, która podejmie ostateczną decyzję obowiązującą w całej UE.

Informacje dla pacjentów

- Leki oddziałujące na RAS są to leki wpływające na układ hormonalny regulujący ciśnienie krwi oraz ilość płynów w organizmie. Są stosowane do leczenia schorzeń związanych z wysokim ciśnieniem krwi lub zaburzeniami pracy serca (w przypadkach kiedy serce nie może pompować krwi, tak jak powinno). Leki te mogą należeć do jednej z trzech klas leków nazywanych ARBs, inhibitorami ACE lub bezpośrednimi inhibitorami reniny (do ostatniej klasy należy lek aliskiren).
- Leki oddziałujące na RAS należące do dwóch różnych klas były czasami stosowane jednocześnie w celu zwiększenia działania. Jednakże, z przeglądu najnowszych danych wynika, że takie skojarzenie nie zwiększa korzyści a może zwiększyć ryzyko zbyt niskiego ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenia stężenia potasu we krwi i uszkodzenia nerek.
- Z powyższych przyczyn nie jest zalecane jednoczesne stosowanie różnych grup leków oddziałujących na RAS. W szczególności nie należy stosować leków z grupy ARB z inhibitorami ACE u pacjentów, którzy mają zaburzoną czynność nerek związaną z cukrzycą (zastosowanie, któregokolwiek z tych leków z aliskirenem jest już zabronione w przypadku pacjentów chorujących na cukrzycę, lub zaburzoną czynność).
- U niewielkiej liczby pacjentów (głównie mających problemy z pracą serca) nadal może być konieczność jednoczesnego stosowania leków z dwóch grup. W przypadkach kiedy połączenie jest konieczne, leki należy przyjmować pod nadzorem specjalisty i kontrolować czynność nerek, równowagę płynów i soli w organizmie i ciśnienie tętnicze krwi.
- Pacjenci przyjmujący obecnie te leki w skojarzeniu, lub mający pytania lub wątpliwości, powinni omówić je z lekarzem podczas kolejnej wizyty kontrolnej.

Informacje dla fachowego personelu ochrony zdrowia

- Na podstawie dostępnych danych, podwójna blokada RAS po zastosowaniu inhibitorów ACE, ARBs lub aliskirenu nie jest zalecana u żadnych pacjentów. W szczególności nie należy stosować równocześnie inhibitorów ACE z ARBs u pacjentów z nefropatią cukrzycową i nie jest wskazane stosowanie aliskirenu ani z ARB, ani z inhibitorami ACE u pacjentów z cukrzycą lub umiarkowanymi, lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²).
- W pojedynczych przypadkach kiedy skojarzone stosowanie ARB i inhibitorów ACE uznano za niezbędne, musi być przeprowadzane pod nadzorem specjalisty ze szczególną kontrolą czynności nerek, stężeń elektrolitów i ciśnienia tętniczego krwi.
- Powyższe zasady dotyczą pacjentów z niewydolnością mięśnia sercowego stosujących kandesartan, walsartan i dodatkowo inhibitory ACE.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością mięśnia serca stosowanie podwójnej blokady powinno być ograniczone do tych pacjentów, którzy nie tolerują antagonistów mineralokortykosteroidów i których objawy nie ustępują mimo leczenia standardowego .

¹ European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Powyższe zalecenia przygotowane na podstawie szczegółowego przeglądu danych, także z badań klinicznych, meta-analiz i publikacji naukowych, oraz opinii grupy ekspertów – kardiologów.

- Dowody z dużych badań klinicznych, np. ONTARGET¹, ALTITUDE² i VA NEPHRON-D³ oraz meta-analiz, np. Makani⁴ (obejmująca ponad 68 000 pacjentów) wykazały, że stosowanie podwójnej blokady RAS z skojarzonym użyciem inhibitorów ACE, ARBs lub aliskirenu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, w tym z niedociśnieniem tętniczym, hiperkaliemią i zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z monoterapią, w szczególności u pacjentów z nefropatią cukrzycową. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i nefropatią cukrzycową są szczególnie narażeni na wystąpienie hiperkaliemii.
- Badania skuteczności wskazują, że podwójna blokada nie jest korzystna dla ogólnej populacji, jednak może być korzystna dla niektórych grup pacjentów. Dowody wskazują, że pacjenci z niewydolnością mięśnia sercowego są rzadziej hospitalizowani.
- Wnioski z badania ALTITUDE potwierdzają zasadność przeciwwskazania do skojarzonego stosowania inhibitorów ACE, lub ARBs z lekami zawierającym aliskiren, u pacjentów z cukrzycą, lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Druki informacyjne dla wszystkie leków oddziałujących na RAS zostaną odpowiednio zmienione.

Źródła:

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.

Dodatkowe informacje o leku

Leki oddziałujące na RAS, działają poprzez blokowanie różnych etapów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAS).

Leki ARBs (zawierające azylsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan lub walsartan) blokują receptory hormonu angiotensyna II. Zablockowanie aktywności tego hormonu powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych co sprzyja mniejszej absorpcji wody przez nerki, i obniżeniu ciśnienia tętniczego krwi..

Inhibitory ACE (benazepryl, captopryl, cilazapryl, delapryl, enalapryl, fosinopryl, imidapryl, lisynopryl, moeksipryl, peryndopryl, kwinapryl, ramipryl, spirapryl, trandolapryl lub zofenopryl) oraz bezpośredni inhibitor reniny aliskiren blokują działanie poszczególnych enzymów uczestniczących w wytwarzaniu angiotensyny II w organizmie (inhibitory ACE blokują enzym konwertujący angiotensynę, podczas gdy inhibitory reniny blokują enzym reninę).

Leki działające na RAS zostały dopuszczone do stosowania w Unii Europejskiej (UE) w ramach procedury scentralizowanej i procedur narodowych i są szeroko dostępne w UE pod różnymi nazwami handlowymi.

Dodatkowe informacje o procedurze

Przegląd danych dla leków oddziałujących na RAS rozpoczęto na wniosek włoskiej agencji leków (AIFA), na podstawie artykułu 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Przegląd danych po raz pierwszy przeprowadził Komitet ds. Oceny Nadzoru Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC). Ponieważ niektóre leki oddziałujące na RAS zostały dopuszczone w ramach procedury scentralizowanej, zalecenia PRAC przekazano Komitetowi ds. produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął ostateczną decyzję. Opinia CHMP zostanie przekazana Komisji Europejskiej, która przyjmie ostateczną decyzję, obowiązującą w całej UE.

Kontakt z biurem prasowym

Monika Benstetter lub Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu