

## COMUNICAT DE PRESĂ

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la confirmarea de către Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP) a recomandărilor Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) de restricționare a administrării concomitente a medicamentelor care acționează asupra sistemului renină-angiotensină (renin-angiotensin system=RAS).

EMA, 23 mai 2014

### **Comunicat de presă EMA referitor la confirmarea de către Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman a recomandărilor Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului privind restricționarea administrării concomitente a medicamentelor care acționează asupra sistemului renină-angiotensină**

Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP) al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) a confirmat recomandările de restricționare a administrării concomitente a diferitelor clase de medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină (renin-angiotensin system=RAS), un sistem hormonal care controlează tensiunea arterială și volumul fluidelor la nivelul organismului.

Aceste medicamente (denumite agenți care acționează asupra RAS) sunt împărțite în trei clase principale: antagoniști ai receptorilor angiotensinei (angiotensin-receptor blocker= ARB, cunoscuți și sub denumirea de sartani), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și inhibitori direcți ai reninei, precum medicamentul aliskiren. Administrarea concomitentă a oricăror medicamente din aceste clase nu este recomandată; în special la pacienții cu afecțiuni renale asociate diabetului (nefropatie diabetică) nu este recomandată administrarea unui sartan împreună cu un inhibitor al enzimei de conversie.

În cazul în care administrarea asociată a acestor medicamente (blocare dublă) este considerată absolut necesară, tratamentul trebuie administrat sub supraveghere specializată, cu monitorizarea atentă a funcției renale, a

echilibrului hidro-electrolitic și a tensiunii arteriale. Această recomandare se referă la indicația autorizată de utilizare a antagoniștilor receptorilor angiotensinei, candesartan și valsartan, ca terapie adjuvantă complementară terapiei cu IECA la pacienții cu insuficiență cardiacă, care necesită această asociere. Tratamentul asociat cu aliskiren împreună cu un sartan sau un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei este strict contraindicat la pacienții cu afectare renală sau diabet.

CHMP confirmă recomandările Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) al EMA din aprilie 2014, ca urmare a analizei datelor provenite din câteva studii mari la pacienți cu diferite afecțiuni cardiace sau vasculare pre-existente sau cu diabet zaharat tip 2. Aceste studii au arătat că administrarea concomitentă a unui sartan și a unui IECA, comparativ cu utilizarea unui singur medicament, s-a asociat cu un risc crescut de apariție a hiperpotasemiei (nivel crescut al potasiului seric), a afectării renale sau a hipotensiunii arteriale. Mai mult, la pacienții fără insuficiență cardiacă, nu s-au observat efecte benefice semnificative ale blocării duble a sistemului renină-angiotensină și s-a considerat că beneficiile depășesc riscurile numai în cazul unui grup restrâns de pacienți cu insuficiență cardiacă, pentru care alte terapii nu sunt corespunzătoare. Această reevaluare extinsă a datelor referitoare la toți agenții care acționează asupra RAS confirmă concluziile unei evaluări anterioare efectuate de către EMA cu privire la medicamentele care conțin aliskiren.

Opinia CHMP va fi trimisă Comisiei Europene în vederea unei decizii finale cu caracter obligatoriu, valabile pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE).

### **Informații suplimentare pentru pacienți**

- Agenții care acționează asupra sistemului renină-angiotensină sunt medicamente care acționează asupra unui sistem hormonal care contribuie la controlul tensiunii arteriale și a cantității de fluide din organism. Aceștia se utilizează pentru tratamentul unor afecțiuni precum hipertensiunea arterială sau insuficiența cardiacă (afecțiune în care inima nu poate pompa suficient sânge în organism). Aceste medicamente sunt împărțite în trei clase diferite: antagoniști ai receptorilor angiotensinei, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și inhibitori direcți ai reninei (reprezenți de medicamentul aliskiren).
- În vederea obținerii unui efect superior, uneori s-au mai administrat concomitent medicamentele care acționează asupra RAS, aparținând unor clase diferite. Cu toate acestea, o analiză a celor mai recente date a

sugerat faptul că, la majoritatea pacienților, această asociere nu majorează beneficiile și poate determina creșterea riscului de apariție a hipertensiunii arteriale, a hiperpotasemiei și a afectării renale.

- Astfel, asocierea medicamentelor care acționează asupra RAS nu mai este recomandată. Mai ales în cazul pacienților cu afectare renală asociată diabetului, administrarea combinată a unui sartan și a unui IECA nu mai este recomandată (administrarea concomitentă a oricăruia dintre aceste medicamente împreună cu aliskiren este deja contraindicată la pacienții cu diabet sau afectare renală).
- La un număr mic de pacienți (în special cu insuficiență cardiacă) poate fi necesară asocierea a două clase de astfel de medicamente. În cazul în care asocierea este considerată absolut necesară, tratamentul trebuie administrat sub supraveghere specializată, cu monitorizarea atentă a funcției renale, a echilibrului hidro-electrolitic și a tensiunii arteriale.
- Pacienților aflați în tratament asociat cu aceste medicamente sau care au îngrijorări sau întrebări cu privire la medicație li se recomandă să discute cu medicul în cadrul următorului control periodic.

### **Informații suplimentare pentru profesioniștii din domeniul sănătății**

- Pe baza datelor actuale, blocarea dublă a RAS prin utilizarea concomitent a IECA, ARB sau aliskiren nu mai este recomandată pentru niciun pacient. În special la pacienții cu nefropatie diabetică, administrarea concomitentă a unui IECA și a unui ARB nu este recomandată iar contraindicațiile existente cu privire la utilizarea aliskiren împreună cu un sartan sau un IECA la pacienții cu diabet zaharat ori insuficiență renală moderat-severă (RFG < 60 ml/min/1,73mp) sunt confirmate.
- În cazuri individualizate, în care administrarea asociată a unui ARB împreună cu un IECA este considerată absolut necesară, aceasta trebuie efectuată sub supraveghere specializată, cu monitorizarea atentă a funcției renale, a echilibrului hidro-electrolitic și a tensiunii arteriale.
- Această utilizare sub supraveghere se referă la administrarea conform indicației autorizate a antagoniștilor receptorilor angiotensinei, candesartan și valsartan, ca terapie adjuvantă complementară terapiei cu IECA la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, blocarea dublă a RAS trebuie limitată la pacienții cu intoleranță la medicamentele antagoniste ale mineralocorticoizilor, care prezintă simptome persistente în pofida terapiei optime.

Aceste recomandări se bazează pe o evaluare detaliată a datelor disponibile, provenite din studii clinice, meta-analize și publicații precum și a recomandărilor unui grup de experți în medicină cardio-vasculară.

- Există dovezi importante provenite din studii clinice mari precum ONTARGET<sup>1</sup>, ALTITUDE<sup>2</sup> și VA NEPHRON-D<sup>3</sup> și din meta-analize precum cea efectuată de Makani<sup>4</sup> (care a inclus peste 68.000 de pacienți), care demonstrează faptul că blocarea dublă a RAS prin administrarea combinată a IECA, ARB sau aliskiren este asociată cu un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse precum hipotensiune, hiperpotasemie și insuficiență renală, comparativ cu administrarea unui singur medicament, mai ales la pacienții cu nefropatie diabetică. Aceasta este o problemă aparte deoarece astfel de pacienți și pacienții cu insuficiență renală sunt predispuși să dezvolte hiperpotasemie.
- Datele de eficacitate disponibile indică faptul că o astfel de blocare dublă a RAS nu aduce beneficii semnificative în populația generală, deși beneficiul se poate păstra pentru unele sub-populații selectate. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă, există unele dovezi care arată că adăugarea unui al doilea agent care acționează asupra RAS ar reduce numărul admisiilor în spital.
- Contraindicațiile existente se bazează pe datele provenite din studiul ALTITUDE și privesc administrarea concomitentă a unui IECA sau ARB împreună cu medicamentele care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73mp) au fost confirmate în lumina datelor suplimentare evaluate.

Informațiile despre medicamentele care acționează asupra RAS vor fi modificate corespunzător.

Referințe:

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.

### **Informații suplimentare despre aceste medicamente**

Medicamentele care acționează asupra RAS funcționează prin blocarea sistemului renină-angiotensină la diferite niveluri.

Antagoniștii receptorilor angiotensinei (care conțin substanțele active azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan sau valsartan) blochează receptorii unui hormon numit angiotensină II. Blocarea acțiunii acestui hormon permite dilatarea vaselor de sânge și contribuie la reducerea cantității de apă absorbite la nivel renal, scăzând astfel tensiunea arterială.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril sau zofenopril) și inhibitorii direcți ai reninei (aliskiren) blochează acțiunea unor enzime specifice implicate în producerea angiotensinei II în organism (IECA blochează enzima de conversie a angiotensinei iar inhibitorii reninei blochează o enzimă numită renină).

Medicamentele care acționează asupra RAS sunt autorizate în Uniunea Europeană (UE) prin proceduri centralizate și naționale și sunt disponibile pe scară largă în UE, sub variate denumiri comerciale.

### **Informații suplimentare referitoare la această evaluare**

Reevaluarea medicamentelor care acționează asupra RAS a fost declanșată la solicitarea Agenției competente din domeniul medicamentului din Italia, conform prevederilor Articolului 31 al Directivei CE 83/2001.

Evaluarea a fost efectuată inițial de către Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC). Deoarece unii agenți care acționează asupra RAS au fost autorizați prin procedură centralizată, recomandările PRAC au fost transmise Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Human Medicinal Products = CHMP) al EMA, comitet responsabil pentru toate problemele privind medicamentele de uz uman, care a formulat opinia finală a EMA. Opinia CHMP va fi trimisă Comisiei Europene în vederea unei decizii finale cu caracter obligatoriu, cu aplicabilitate pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE).

**Contactați ofițerii de presă:**

Monika Benstetter sau Martin Harvey Allchurch

Tel. +44(0)20 7418 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)