



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 Aprile 2014  
EMA/196502/2014

## Il PRAC sconsiglia l'uso combinato di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS)

La raccomandazione sarà esaminata dal CHMP per un'opinione finale

Il Comitato di valutazione del rischio per la farmacovigilanza dell'Agenzia Europea dei Medicinali (PRAC) ha esaminato i rischi conseguenti all'uso combinato di diverse classi di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS), un sistema ormonale che controlla la pressione sanguigna e il volume dei fluidi nel corpo. Questi farmaci (chiamati agenti del RAS) appartengono a tre classi principali: i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARBs, noti come sartani), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e gli inibitori diretti della renina come l'aliskiren.

Il PRAC ha raccomandato di non utilizzare i farmaci di queste classi in combinazione, ed in particolare non devono essere somministrati insieme un ARB ed un ACE-inibitore a pazienti con problemi renali legati al diabete (nefropatia diabetica).

Quando si ritiene assolutamente necessario somministrare tale combinazione (il cosiddetto doppio blocco), essa deve essere effettuata sotto la supervisione di uno specialista e devono essere attentamente monitorati la funzione renale, i fluidi corporei e l'equilibrio degli elettroliti e della pressione sanguigna. Ciò si applica anche all'utilizzo autorizzato degli ARB candesartan o valsartan come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori nei pazienti con insufficienza cardiaca che richiedono una tale combinazione.

La combinazione di aliskiren con un ARB o ACE-inibitore è rigorosamente controindicata nei pazienti con insufficienza renale o diabete.

La raccomandazione del PRAC sarà ora trasmessa al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), che adotterà il parere definitivo dell'Agenzia.

Il sistema RAS è coinvolto nel mantenimento dell'equilibrio di acqua e sali (elettroliti) nel corpo, e quindi nel controllo della pressione sanguigna, e l'azione degli agenti RAS è utilizzata in particolare nel trattamento dell'ipertensione (pressione sanguigna elevata) e dell'insufficienza cardiaca congestizia (un tipo di malattia cardiaca in cui il cuore non riesce a pompare abbastanza sangue in tutto il corpo), mentre alcuni sono usati anche in alcune patologie renali per contribuire a ridurre la perdita di proteine nelle urine.

Al fine di ottenere un maggiore controllo, tali farmaci sono stati somministrati in associazione, ma la revisione è iniziata a causa delle preoccupazioni che l'effetto della combinazione di diversi agenti RAS



possa aumentare il rischio di iperkaliemia (elevati livelli di potassio nel sangue), provocare un abbassamento della pressione sanguigna e un peggioramento della funzione renale in confronto con l'utilizzo di uno di questi farmaci in monoterapia, e possa di conseguenza non avere gli effetti benefici previsti.

Questa analisi è conseguente ad una precedente revisione EMA sui medicinali contenenti aliskiren, revisione che si è conclusa nel febbraio 2012 e dalla quale è risultato che la combinazione di aliskiren con un ACE-inibitore o un ARB può aumentare il rischio di effetti avversi sul cuore, sulla circolazione sanguigna e sui reni, e non è pertanto raccomandata in alcun tipo di paziente e deve essere controindicata nei pazienti con diabete o con insufficienza renale da moderata a grave, i quali sono a maggior rischio.

Il PRAC ha sostenuto le conclusioni del riesame precedente. Inoltre, ha esaminato le evidenze scaturite da diversi grandi studi in pazienti con vari disturbi cardiaci e circolatori pre-esistenti, o con diabete di tipo 2, e ha concluso che la combinazione di un sartano con un ACE-inibitore era associata ad un aumentato rischio di iperkaliemia, danno renale o bassa pressione sanguigna rispetto all'utilizzo in monoterapia. Inoltre, sono stati osservati nei pazienti senza insufficienza cardiaca e sottoposti a doppio blocco benefici non significativi, mentre i benefici sono risultati superiori ai rischi solo in un ristretto gruppo selezionato di pazienti con insufficienza cardiaca, in cui altri trattamenti non si sono dimostrati idonei.

Ulteriori dettagli sulla revisione e le evidenze a sostegno di essa, nonché le raccomandazioni per i pazienti e gli operatori sanitari, saranno rese disponibili al momento del parere del CHMP.

#### **Ulteriori informazioni sul medicinale**

Gli agenti RAS agiscono bloccando diverse fasi del sistema renina-angiotensina (RAS). Gli ARB (contenenti le sostanze attive azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan o valsartan) sono antagonisti dei recettori per un ormone chiamato angiotensina II. Bloccando l'azione di questo ormone si fa in modo che i vasi sanguigni si dilatino e si aiuti in questo modo a ridurre la quantità di acqua riassorbita dai reni, riducendo così la pressione sanguigna nel corpo. Gli ACE-inibitori (benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril o zofenopril) e gli inibitori diretti della renina (aliskiren) bloccano l'azione di enzimi specifici coinvolti nella produzione di angiotensina II nel corpo (ACE-inibitori bloccano l'enzima di conversione dell'angiotensina, mentre gli inibitori della renina bloccano un enzima chiamato renina).

Gli Agenti RAS sono stati autorizzati nell'Unione europea (UE) attraverso procedure di approvazione centralizzate e nazionali e sono ampiamente disponibili in Europa sotto una varietà di nomi commerciali.

#### **Ulteriori informazioni riguardo la procedura**

L'analisi degli effetti degli agenti RAS è stata avviata su richiesta dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

La revisione è stata effettuata dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), la commissione competente per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha emesso una serie di raccomandazioni. La raccomandazione PRAC sarà ora trasmessa al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile di tutte le questioni concernenti i medicinali per uso umano, che adotterà il parere definitivo dell'Agenzia.

---

#### **Contact our press officers**

Monika Benstetter or Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

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