

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
dell' AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Comunicazione Diretta agli Operatori Sanitari
sull'esito di una procedura di Referral art.31 riguardante l'uso in associazione dei medicinali che
agiscono sul Sistema Renina-Angiotensina (RAS)

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desidera informarLa che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha completato la rivalutazione dei rischi derivanti dall'associazione di differenti classi di medicinali che bloccano a diversi livelli il sistema renina-angiotensina (RAS), nel trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca congestizia.

La rivalutazione ha interessato le seguenti tre classi di medicinali: bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), inibitori diretti della renina (di cui aliskiren è l'unico medicinale attualmente autorizzato) ed ha portato alla raccomandazione, riassunta di seguito, riguardante limitazioni all'uso combinato dei medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS), noto come doppio blocco del RAS.

Tale raccomandazione ha riguardato anche l'uso autorizzato dei medicinali a base di candesartan o valsartan come terapia aggiuntiva ad un ACE-inibitore in pazienti con insufficienza cardiaca che richiedono tale associazione.

Riassunto

- **La terapia con il doppio blocco del sistema renina angiotensina (RAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o aliskiren aumentano il rischio di effetti avversi, come l'iperkaliemia, l'abbassamento della pressione sanguigna e il peggioramento della funzione renale, rispetto all'uso degli stessi farmaci in monoterapia.**
- **La terapia con il doppio blocco RAS non è raccomandata.**
- **In particolare la terapia con il doppio blocco RAS non deve essere usata in pazienti con nefropatia diabetica.**
- **Se la terapia con il doppio blocco RAS è considerata assolutamente necessaria, questa deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e il paziente deve sottoporsi ad uno stretto e frequente monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.**
- **Il concomitante uso di ACE inibitori o ARBs con medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o con insufficienza renale (GFR < 60 ml/min/1.73 m²).**
- **Valsartan e candesartan restano autorizzati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca in combinazione con ACE inibitori nei pazienti selezionati che non possono usare altri trattamenti per l'insufficienza cardiaca. Come raccomandato in precedenza, il trattamento deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e il paziente deve sottoporsi ad uno stretto e frequente monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.**
- **Ai pazienti attualmente in trattamento con la terapia del doppio blocco RAAS si raccomanda di discutere il trattamento con il proprio medico al prossimo appuntamento in programma.**

Ulteriori informazioni

I medicinali agenti sul RAS sono usati in particolare nel trattamento dell'ipertensione (pressione sanguigna alta) e nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia (un tipo di patologia cardiaca nella quale il cuore non riesce a pompare abbastanza sangue nel corpo).

Il referral ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE è stato avviato in seguito alla pubblicazione di una recente meta analisi (Makani et al. BMJ. 2013 Jan 28;346:f360) di 33 studi clinici che coinvolgono più di 68,000 pazienti.

Questa meta analisi ha sollevato il problema che associando due farmaci che agiscono sul sistema renina angiotensina possa aumentare il rischio di iperkaliemia, ipotensione e insufficienza renale, paragonato con l'utilizzo di uno di tali farmaci in monoterapia. In aggiunta, l'utilizzo di più medicinali che agiscono sul RAS non è più vantaggioso rispetto a un singolo medicinale agente sul RAS, in termini di riduzione della mortalità complessiva.

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza dell'Agenzia Europea dei Medicinali (PRAC) ha esaminato i dati degli studi clinici provenienti da un certo numero di studi di grandi dimensioni, tra cui:

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) e ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints).

ONTARGET era uno studio condotto su pazienti con una storia di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o con diabete mellito di tipo 2 accompagnata da un evidente danno di organo. VA NEPHRON-D era uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica.

ALTITUDE era uno studio progettato per testare il beneficio dell'aggiunta di aliskiren alla terapia standard con un ACE inibitore o un bloccante dei recettori dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe.

Nel loro insieme questi studi hanno dimostrato che l'uso combinato di ACE-inibitori, di antagonisti dell'angiotensina II o di aliskiren aumenta il rischio di effetti indesiderati, come iperkaliemia, ipotensione e peggioramento della funzione renale, rispetto all'uso di questi farmaci in monoterapia. Questi effetti indesiderati hanno portato alla conclusione che la duplice terapia con il blocco RAS non è raccomandata e, in particolare, non deve essere usata nei pazienti con nefropatia diabetica. Inoltre, non è stato osservato nessun significativo beneficio della terapia con duplice blocco del RAS sulla mortalità complessiva, eventi cardiovascolari e renali nei pazienti senza insufficienza cardiaca e i benefici superano il rischio solo in un gruppo selezionato di pazienti con insufficienza cardiaca in cui altri trattamenti sono risultati inefficaci.

La rivalutazione è stata effettuata in primo luogo dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC). Poiché alcuni medicinali ad azione RAS sono stati autorizzati a livello centrale, le raccomandazioni sono state inviate al Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP), responsabile per le questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia. L'opinione del CHMP è stata trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione definitiva, valida in tutta l'Unione europea, a tempo debito.

Si prega di dare ampia diffusione della comunicazione.

Invito alla segnalazione

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.