



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 Maggio 2014
EMA/294911/2014

Limitazioni all'uso combinato di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS) - CHMP approva la raccomandazione PRAC

Il Comitato dell'Agenzia Europea per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha approvato le restrizioni alla combinazione di diverse classi di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS), un sistema ormonale che controlla la pressione del sangue e il volume dei fluidi nel corpo. Questi medicinali (chiamati agenti ad azione RAS) appartengono a tre classi principali: bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB, noti anche come sartani), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) ed inibitori diretti della renina come aliskiren. La combinazione di due medicinali appartenenti ad una qualsiasi di queste classi non è raccomandata e, in particolare, a pazienti con problemi renali dovuti al diabete (nefropatia diabetica) non devono essere somministrati un sartano con un ACE-inibitore. Quando si ritiene assolutamente necessaria la combinazione di questi medicinali (doppio blocco), questa deve essere effettuata sotto la supervisione di uno specialista con un attento monitoraggio della funzione renale, dei fluidi, dell'equilibrio salino e della pressione sanguigna. Ciò include l'uso autorizzato di ARB quali candesartan o valsartan come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori nei pazienti con insufficienza cardiaca che richiedono una tale associazione. La combinazione di aliskiren con un ARB o un ACE-inibitore è rigorosamente controindicata nei pazienti con insufficienza renale o diabete.

L'opinione del CHMP conferma le raccomandazioni formulate dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'Agenzia (PRAC) nell'aprile 2014, a seguito della valutazione delle evidenze derivanti da alcuni ampi studi in pazienti con disturbi cardiaci e circolatori preesistenti, o con diabete di tipo 2. Questi studi hanno evidenziato che la combinazione di un sartano con un ACE-inibitore è stata associata ad un aumentato rischio di iperkaliemia (aumento del potassio nel sangue), danni renali o bassa pressione sanguigna rispetto all' utilizzo del medicinale in monoterapia. Inoltre, non sono stati osservati significativi benefici dal doppio blocco in pazienti senza insufficienza cardiaca ed è stato valutato che i benefici superano i rischi solo in un gruppo selezionato di pazienti con insufficienza cardiaca in cui altri trattamenti non sono risultati adeguati. Questa comprensiva rivalutazione delle evidenze relative a tutti i medicinali ad azione RAS ha supportato le conclusioni di una precedente revisione EMA riguardante specificamente medicinali contenenti aliskiren.¹

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=WCOB01ac058004d5c1



L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione definitiva, valida in tutta l'Unione europea a tempo debito.

Informazioni ai pazienti

- Gli agenti ad azione RAS sono medicinali che agiscono su un sistema ormonale che aiuta a controllare la pressione sanguigna e la quantità di liquidi nel corpo. Sono utilizzati per il trattamento di condizioni come la pressione alta o l'insufficienza cardiaca (quando il cuore non riesce a pompare il sangue in tutto il corpo come dovrebbe). Questi medicinali possono appartenere a tre diverse classi note come ARB, ACE inibitori e inibitori diretti della renina (quest'ultima rappresentata dal medicinale aliskiren).
- Gli agenti RAS di due classi diverse sono stati talvolta combinati per un avere effetto maggiore. Tuttavia, una revisione delle ultime evidenze ha suggerito che nella maggior parte dei pazienti tale combinazione non aumenta i benefici, e può aumentare il rischio di bassa pressione sanguigna, aumento del potassio nel sangue e possibili danni renali.
- La combinazione degli agenti RAS non è pertanto più raccomandata. In particolare, ai pazienti che hanno problemi renali dovuti al diabete non devono essere somministrati un sartano con un ACE inibitore (l'uso di uno di questi tipi di medicinali con aliskiren è già controindicato in pazienti con diabete o problemi renali).
- In un piccolo numero di pazienti (per lo più con insufficienza cardiaca) può ancora presentarsi la necessità di combinare due classi di questi medicinali. Quando ciò è considerato assolutamente necessario, verrà effettuato solo sotto la supervisione di uno specialista con un attento monitoraggio della funzione renale, dei fluidi, dell'equilibrio salino e della pressione sanguigna.
- I pazienti che attualmente assumono una combinazione di questi medicinali, o che abbiano qualsiasi dubbio o domande, devono discutere della propria terapia con il medico al prossimo appuntamento.

Informazioni per gli Operatori Sanitari

- Sulla base delle attuali evidenze, la terapia con il doppio blocco tramite l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren non è raccomandata in nessun paziente. In particolare ACE inibitori e ARB non devono essere usati in associazione in pazienti con nefropatia diabetica, e resta confermata l'attuale controindicazione all'uso di aliskiren sia con un ARB che con un ACE inibitore in pazienti con diabete mellito o con insufficienza renale da moderata a grave (GFR < 60 ml/min/1.73 m²).
- In particolari casi dove l'uso combinato di un ARB e un ACE inibitore è considerato assolutamente necessario, esso deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e devono essere attentamente monitorati la funzione renale, l'equilibrio degli elettroliti e la pressione sanguigna.
- L'uso autorizzato di candesartan o valsartan come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori nei pazienti con insufficienza cardiaca deve essere anch'esso sottoposto alla supervisione dello specialista. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, il doppio blocco deve essere limitato a chi è intollerante agli antagonisti mineralcorticoidi e con sintomi persistenti malgrado altra terapia ottimale.
- Queste raccomandazioni sono basate su una dettagliata rivalutazione dei dati disponibili, inclusi studi clinici, meta-analisi e pubblicazioni scientifiche, così come sul parere di un gruppo di esperti in medicina cardiovascolare.

- Vi è una consistente evidenza da ampi studi clinici come ONTARGET 1, ALTITUDINE 2 e VA NEPHRON -D'3 e da meta-analisi come quella di Makani⁴ (che coinvolge oltre 68.000 pazienti) a sostegno del fatto che il doppio blocco RAS con l'uso combinato di ACE-inibitori, sartani o aliskiren sia associato ad un aumentato rischio di eventi avversi, tra cui ipotensione, iperkaliemia e insufficienza renale rispetto alla monoterapia, in particolare nei pazienti con nefropatia diabetica. Questo è di particolare interesse, in quanto questi pazienti ed i pazienti con insufficienza renale sono già inclini a sviluppare iperpotassiemia.
- I dati di efficacia disponibili indicano che tale doppio blocco non fornisce un significativo beneficio nella popolazione generale dei pazienti, sebbene alcune selezionate sottopopolazioni di pazienti possono trarne beneficio. In pazienti con insufficienza cardiaca ci sono alcune evidenze che l'aggiunta di un secondo agente ad azione RAS possa ridurre il numero delle ospedalizzazioni.
- L'attuale controindicazione sull'uso concomitante di ACE inibitori e ARB con medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (GFR < 60 ml/min/1.73 m²), che è basata sui dati dello studio ALTITUDE, è stata confermata alla luce dei dati aggiuntivi rivalutati.

Le informazioni sul prodotto per tutti gli agenti ad azione RAS saranno modificate di conseguenza.

Riferimenti bibliografici

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.

Ulteriori informazioni sul medicinale

Gli agenti RAS agiscono bloccando diversi stadi 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 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 sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione definitiva, valida in tutta l'Unione europea, a tempo debito.