

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις αντίστοιχες παραγράφους των περιλήψεων
χαρακτηριστικών προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Για προϊόντα που περιέχουν τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αναστολείς ΜΕΑ) μπεναζεπρίλη, καπτοπρίλη, κιλαζαπρίλη, δελαπρίλη, εναλαπρίλη, φοσινοπρίλη, ιμιδαπρίλη, λισινοπρίλη, μοεξιπρίλη, περινδοπρίλη, κιναπρίλη, ραμιπρίλη, σπειραπρίλη, τρανδολαπρίλη και ζοφενοπρίλη οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου όπως απαιτείται) ώστε να περιέχουν τη συμφωνημένη διατύπωση όπως παρέχεται κατωτέρω

I. Περιλήψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Για όλους τους αναστολείς ΜΕΑ με διατύπωση στην παράγραφο 4.1 που να αναφέρει ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνοι ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η παρακάτω παραπομπή θα πρέπει να προστεθεί: «(βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1)».

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για όλους τους αναστολείς ΜΕΑ με διατύπωση στην παράγραφο 4.2 που να αναφέρει ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνοι ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η παρακάτω παραπομπή θα πρέπει να προστεθεί: «(βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1)».

Παράγραφος 4.3 – Αντένδειξη

Η ακόλουθη αντένδειξη θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Η ταυτόχρονη χρήση του [Όνομα προϊόντος] με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).»

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να ενσωματωθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.»

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).»

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.»

II. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να συμπεριληφθεί στις αντίστοιχες παραγράφους:

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X<:>

- «εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη.»

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό <ή> <,> <τον φαρμακοποιό> <ή τον νοσοκόμο> σας προτού <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

- «εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (ARBs) (επίσης γνωστά ως σαρτάνες - για παράδειγμα βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρβεσαρτάνη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλισκιρένη

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Δείτε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο « Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X»».

Άλλα φάρμακα και X

Ενημερώστε <τον γιατρό> <ή> <τον φαρμακοποιό> σας εάν <παιρνετε> <χρησιμοποιείτε>, έχετε πρόσφατα <πάρει> <χρησιμοποιήσει> ή μπορεί να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> άλλα φάρμακα.

«Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II» (ARB) ή αλισκιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Για προϊόντα που περιέχουν τους αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II αζιλαρτάνη, επροσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη, ολμεσαρτάνη και τελμισαρτάνη οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου όπως απαιτείται) ώστε να περιέχουν τη συμφωνημένη διατύπωση όπως παρέχεται κατωτέρω

I. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Για όλους τους αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II με διατύπωση στην παράγραφο 4.1 που να αναφέρει ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνοι ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η παρακάτω παραπομπή θα πρέπει να προστεθεί: «(βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1)».

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για όλους τους αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II με διατύπωση στην παράγραφο 4.2 που να αναφέρει ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνοι ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η παρακάτω παραπομπή θα πρέπει να προστεθεί: «(βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1)».

Παράγραφος 4.3 – Αντένδειξη

Η ακόλουθη αντένδειξη θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Η ταυτόχρονη χρήση του [Όνομα προϊόντος] με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).»

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να ενσωματωθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS)
Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.»

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).»

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο (για τα προϊόντα που περιέχουν τελμισαρτάνη τα οποία κάνουν ήδη εκτεταμένη αναφορά στην ONTARGET στην παράγραφο

5.1, η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί στο υπάρχον κείμενο, το οποίο θα πρέπει να παραμείνει):

«Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.»

II. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να συμπεριληφθεί στις αντίστοιχες παραγράφους:

ΦΟΧ Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X<:;>

- «εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλισκιρένη.»

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό <ή> <, > <τον φαρμακοποιό> <ή τον νοσοκόμο> σας προτού <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

- «εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα MEA (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλισκιρένη

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο « Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X»».

Άλλα φάρμακα και X

Ενημερώστε <τον γιατρό> <ή> <τον φαρμακοποιό> σας εάν <παιρνετε> <χρησιμοποιείτε>, έχετε πρόσφατα <πάρει> <χρησιμοποιήσει> ή μπορεί να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> άλλα φάρμακα.

«Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα MEA ή αλισκιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην

<πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το Χ» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Για προϊόντα που περιέχουν καντεσартάνη, οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου όπως απαιτείται) ώστε να περιέχουν τη συμφωνημένη διατύπωση όπως παρέχεται κατωτέρω

I. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Για προϊόντα που περιέχουν καντεσартάνη με διατύπωση στην παράγραφο 4.1 που να αναφέρει ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η παρακάτω παραπομπή θα πρέπει να προστεθεί: «(βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1)».

Επιπρόσθετα, η υπάρχουσα ένδειξη για καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να αναδιατυπωθεί ως εξής:

«Η θεραπεία ενήλικων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$) όταν οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (α-MEA) δεν είναι ανεκτοί ή ως προσθήκη σε θεραπεία με α-MEA σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, παρά τη βέλτιστη θεραπεία, όταν οι ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων δεν είναι καλώς ανεκτοί (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1)».

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οι ακόλουθες παραπομπές θα πρέπει να προστεθούν στην παράγραφο «Δοσολογία στην υπέρταση»:
«(βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1)»

Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο: «Δοσολογία στην καρδιακή ανεπάρκεια»:

«Το [Όνομα προϊόντος] μπορεί να χορηγηθεί μαζί με άλλη αγωγή για την καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων MEA, των βήτα-αποκλειστών, των διουρητικών και της δακτυλίτιδας ή έναν συνδυασμό αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Το [Όνομα προϊόντος] μπορεί να συγχρηγηθεί με ένα αναστολέα MEA σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια παρά τη βέλτιστη πρότυπη θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια όταν οι ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων δεν είναι ανεκτοί. Ο συνδυασμός ενός αναστολέα MEA, ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού και του [Όνομα προϊόντος] δεν συνιστάται και θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση των πιθανών οφελών και των κινδύνων (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1)».

Παράγραφος 4.3 – Αντένδειξη

Η ακόλουθη αντένδειξη θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Η ταυτόχρονη χρήση του [Όνομα προϊόντος] με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).»

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να ενσωματωθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.»

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να ενσωματωθεί στην παράγραφο «Καρδιακή ανεπάρκεια»:

«Ταυτόχρονη θεραπεία με ένα αναστολέα ΜΕΑ σε καρδιακή ανεπάρκεια

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά της υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μπορεί να αυξηθεί όταν το [Όνομα προϊόντος] χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ΜΕΑ.

Ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός ανταγωνιστή των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων και της καντεσαρτάνης επίσης δεν συνιστάται. Η χρήση των συνδυασμών αυτών θα πρέπει να γίνεται κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.»

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ ή αλίσκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).»

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλίσκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλίσκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλίσκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.»

II. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να συμπεριληφθεί στις αντίστοιχες παραγράφους:

Παράγραφος 1. Τι είναι το X και ποια είναι η χρήση του

«Το X μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες ασθενείς με μειωμένη λειτουργία του καρδιακού μυός όταν οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή επιπρόσθετα σε αναστολείς ΜΕΑ όταν τα

συμπτώματα επιμένουν παρά τη θεραπεία και οι ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων (AMY) δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν. (Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι AMY είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας).»

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X<: >

- «εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την πίεση του αίματος και περιέχει αλίσκιρηνη.»

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό <ή> <, > <τον φαρμακοποιό> <ή τον νοσοκόμο> σας προτού <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

- «εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη
 - αλίσκιρηνη
- εάν λαμβάνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ μαζί με ένα φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων (AMY). Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (δείτε «Άλλα φάρμακα και X»).

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Δείτε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο « Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X»».

Άλλα φάρμακα και X

Ενημερώστε <τον γιατρό> <ή> <τον φαρμακοποιό> σας εάν <παίρνετε> <χρησιμοποιείτε>, έχετε πρόσφατα <πάρει> <χρησιμοποιήσει> ή μπορεί να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> άλλα φάρμακα.

«Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

- Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλίσκιρηνη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)
- Εάν λαμβάνετε αγωγή με έναν αναστολέα ΜΕΑ μαζί με συγκεκριμένα άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της καρδιακής σας ανεπάρκειας, τα οποία είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων (AMY) (για παράδειγμα σπιρονολακτόνη, επλερενόνη) ».

Για προϊόντα που περιέχουν βαλσαρτάνη, οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου όπως απαιτείται) ώστε να αντικατοπτρίζουν τη συμφωνημένη διατύπωση όπως παρέχεται κατωτέρω

I. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Για προϊόντα που περιέχουν βαλσαρτάνη με διατύπωση στην παράγραφο 4.1 που να αναφέρει ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η παρακάτω παραπομπή θα πρέπει να προστεθεί: «(βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1)».

Επιπρόσθετα, για προϊόντα εγκεκριμένα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, η υπάρχουσα ένδειξη για καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να αναδιατυπωθεί ως εξής:

«Καρδιακή ανεπάρκεια

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια όταν οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) δεν είναι ανεκτοί ή σε ασθενείς με δυσανεξία στους βήτα-αποκλειστές ως προσθήκη σε θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ όταν οι ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1)».

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για προϊόντα που περιέχουν βαλσαρτάνη με διατύπωση στην παράγραφο 4.2 που να αναφέρει ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, η παρακάτω παραπομπή θα πρέπει να προστεθεί: «(βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1)».

Επιπρόσθετα, για προϊόντα εγκεκριμένα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί στην παράγραφο «Καρδιακή Ανεπάρκεια»:

«Η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγηθεί με άλλες θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, βαλσαρτάνης και ενός βήτα-αποκλειστή ή ενός καλιοσυντηρητικού διουρητικού δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Η αξιολόγηση των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει εκτίμηση της νεφρικής τους λειτουργίας».

Παράγραφος 4.3 – Αντένδειξη

Η ακόλουθη αντένδειξη θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Η ταυτόχρονη χρήση του [Όνομα προϊόντος] με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).»

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να ενσωματωθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.»

Επιπρόσθετα, για προϊόντα εγκεκριμένα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, το παρακάτω κείμενο θα πρέπει να ενσωματωθεί στην παράγραφο «Καρδιακή ανεπάρκεια»:

«Καρδιακή ανεπάρκεια

Ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά της υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μπορεί να αυξηθεί όταν το [Όνομα Προϊόντος] χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ΜΕΑ. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός βήτα-αποκλειστή, και του [Όνομα Προϊόντος] δεν έχει δείξει κάποιο κλινικό όφελος (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτός ο συνδυασμός φαινομενικά αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων και ως εκ τούτου δεν συνιστάται. Ο τριπλός συνδυασμός ενός αναστολέα ΜΕΑ, ενός ανταγωνιστή των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων και βαλσαρτάνης επίσης δεν συνιστάται. Η χρήση αυτών των συνδυασμών θα πρέπει να λάβει χώρα κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Εκτίμηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η χρήση του [Όνομα Προϊόντος] σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συχνά οδηγεί σε κάποια μείωση της πίεσης του αίματος, αλλά η διακοπή της θεραπείας λόγω συνεχιζόμενης συμπτωματικής υπότασης δεν είναι συνήθως απαραίτητη με την προϋπόθεση ότι ακολουθούνται οι οδηγίες δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς των οποίων η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (π.χ. σε ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ έχει συσχετισθεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο. Καθώς η βαλσαρτάνη είναι ένα αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η χρήση του [Όνομα Προϊόντος] μπορεί να συσχετισθεί με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.»

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).»

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης ΙΙ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.»

ΙΙ. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να συμπεριληφθεί όπως εφαρμόζεται στις αντίστοιχες παραγράφους:

Παράγραφος 1. Τι είναι το X και ποια είναι η χρήση του

«Το X μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες ασθενείς. Το X χρησιμοποιείται όταν μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) (μια φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας) δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως προσθήκη σε αναστολείς ΜΕΑ όταν άλλες φαρμακευτικές αγωγές για την καρδιακή ανεπάρκεια δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν.»

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X<:;>

- «εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την πίεση του αίματος και περιέχει αλισκιρένη.»

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό <ή> <, > <τον φαρμακοποιό> <ή τον νοσοκόμο> σας προτού <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

- «εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλισκιρένη
- εάν λαμβάνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ μαζί με συγκεκριμένα άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της καρδιακής σας ανεπάρκειας, τα οποία είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων (ΑΜΥ) (για παράδειγμα σπιρονολακτόνη, επλερενόνη) ή βήτα-αποκλειστές (για παράδειγμα μετοπρολόλη).

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο « Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X»».

Άλλα φάρμακα και X

Ενημερώστε <τον γιατρό> <ή> <τον φαρμακοποιό> σας εάν <παιρνετε> <χρησιμοποιείτε>, έχετε πρόσφατα <πάρει> <χρησιμοποιήσει> ή μπορεί να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> άλλα φάρμακα.

«Ο ιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλισκιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»)

Εάν λαμβάνετε αγωγή με έναν αναστολέα ΜΕΑ μαζί με συγκεκριμένα άλλα φάρμακα για τη θεραπεία

της καρδιακής σας ανεπάρκειας, τα οποία είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των μεταλλοκορτικοειδών υποδοχέων (AMY) (για παράδειγμα σπιρονολακτόνη, επλερενόνη) ή βήτα-αποκλειστές (για παράδειγμα μετοπρολόλη)».

Για προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη, οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου όπως απαιτείται) ώστε να περιέχουν τη συμφωνημένη διατύπωση όπως παρέχεται κατωτέρω

I. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Παράγραφος 4.3 – Αντένδειξη

Η ακόλουθη αντένδειξη θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Η ταυτόχρονη χρήση του [Όνομα προϊόντος] με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1).»

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να ενσωματωθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS) Υπόταση, συγκοπή, εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) έχουν αναφερθεί σε ευπαθή άτομα, ειδικά εάν συνδυαστούν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζουν αυτό το σύστημα (βλέπε παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αλισκιρένης με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν συνιστάται. Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της πίεσης του αίματος.
»

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να προστεθεί σε αυτή την παράγραφο:

«Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).»

II. Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Η παρακάτω διατύπωση θα πρέπει να συμπεριληφθεί στις αντίστοιχες παραγράφους:

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X<:>

- «εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και λαμβάνετε κάποια από τις παρακάτω κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης αίματος:
 - έναν αναστολέα MEA όπως εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη ή
 - έναν «αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II» όπως βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρβεσαρτάνη »

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό <ή> <, > <τον φαρμακοποιό> <ή τον νοσοκόμο> σας προτού <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

- «εάν λαμβάνετε κάποια από τις παρακάτω κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της υψηλής πίεσης αίματος:
 - έναν αναστολέα MEA όπως εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη κλπ
 - ή

- έναν «αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II» όπως βαλσαρτάνη, τελμισαρτάνη, ιρβεσαρτάνη κλπ »

Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Δείτε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο « Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το Χ»».

Άλλα φάρμακα και Χ

«Εάν παίρνετε έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (ARB) ή έναν αναστολέα ΜΕΑ (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το Χ» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις») »