

## **Приложение II**

**Изменения в съответните точки на кратката характеристика на продукта  
и листовката**

**За продукти, съдържащи инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) беназеприл, каптоприл, цилазаприл, делаприл, еналаприл, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, моексиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл и зофеноприл, съществуващата информация за продукта ще бъде изменена (вмъкване, замяна или заличаване на текста, както е уместно) с цел да се отрази съгласуваният текст, както е даден по-долу**

## **I. Кратка характеристика на продукта**

### **Точка 4.1 – Терапевтични показания**

За всички АСЕ-инхибитори текст в точка 4.1, посочващ, че те могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, трябва да се добави следната препратка: "(вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)".

### **Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение**

За всички АСЕ-инхибитори с текст в точка 4.2, посочващ, че те могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, трябва да се добави следната препратка: "(вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)".

### **Точка 4.3 – Противопоказания**

Към тази точка трябва да се добави следното противопоказание:

*"Едновременната употреба на [Име на продукта] с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1)."*

### **Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В тази точка трябва да се включи следният текст:

*"Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

*Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).*

*Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.*

*АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия."*

### **Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Към тази точка трябва да се добави следният текст:

*"Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин--ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1)."*

### **Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства**

Към тази точка трябва да се добави следният текст:

*"Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.*

*ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.*

*Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.*

*ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.*

*ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо."*

## **II. Листовка**

В посочените точки трябва да се включи следната формулировка:

**Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете> <използвате> X**

**Не <приемайте> <използвайте> X**

- "ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство, за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен"

### **Предупреждения и предпазни мерки**

**Говорете с Вашия лекар <или> <,> <фармацевт> <или медицинска сестра>, преди да <приемете> <използвате> X**

- "ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
  - ангиотензин II-рецепторен блокер (ARB) (известни също като сартани – например валсартан, телмисартан, ирбесартан), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
  - алискирен"

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Вижте също информацията озаглавена "Не <приемайте> <използвайте> X"

### **Други лекарства и X**

**Информирайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт>, ако <приемате> <използвате>, наскоро сте <приемали> <използвали> или е възможно да <приемете> <използвате> други лекарства.**

"Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

Ако приемате ангиотензин II-рецепторен блокер (ARB) или алискирен (вижте също информацията озаглавена "Не <приемайте> <използвайте> X" и "Предупреждения и предпазни мерки")"

**За продукти, съдържащи ангиотензин II-рецепторните блокери азилсартан, епросартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан и телмисартан, съществуващата информация за продукта ще бъде изменена (вмъкване, замяна или заличаване на текста, както е уместно) с цел да се отрази съгласуваният текст, както е даден по-долу**

## **I. Кратка характеристика на продукта**

### **Точка 4.1 – Терапевтични показания**

За всички ангиотензин II-рецепторни блокери с текст в точка 4.1, посочващ, че те могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, трябва да се добави следната препратка: "(вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)".

### **Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение**

За всички ангиотензин II-рецепторни блокери с текст в точка 4.2, посочващ, че те могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, трябва да се добави следната препратка: "(вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)".

### **Точка 4.3 – Противопоказания**

Към тази точка трябва да се добави следното противопоказание:

*"Едновременната употреба на [Име на продукта] с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1)."*

### **Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В тази точка трябва да се включи следният текст:

*"Двойно блокиране на ренин-ангиотензин--алдостероновата система (РААС)*

*Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).*

*Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.*

*АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия."*

### **Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Към тази точка трябва да се добави следният текст:

"Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1)."

### **Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства**

Към тази точка трябва да се добави следният текст (за телмисартан-съдържащи продукти, които вече имат подробен текст за ONTARGET в точка 5.1, трябва да се добави следният текст в добавка към съществуващия текст, който трябва да се запази):

"Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо."

### **II. Листовка**

В посочените точки трябва да се включи следният текст:

**ЛП, точка 2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете> <използвате> X**

**Не <приемайте> <използвайте> X**

- *"ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане,, съдържащо алискирен"*

**Предупреждения и предпазни мерки**

**Говорете с Вашия лекар <или> <фармацевт> <или медицинска сестра>, преди да <приемете> <използвате> X**

- *"ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:  
- АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.  
- алискирен"*

*Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.*

*Вижте също информацията озаглавена "Не <приемайте> <използвайте> X"*

**Други лекарства и X**

**Информирайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт>, ако <приемате> <използвате>, наскоро сте <приемали> <използвали> или е възможно да <приемете> <използвате> други лекарства.**

*"Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:*

*Ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена "Не <приемайте> <използвайте> X" и "Предупреждения и предпазни мерки")"*

**За продукти, съдържащи кандесартан, съществуващата информация за продукта ще бъде изменена (вмъкване, замяна или заличаване на текста, както е уместно) с цел да се отрази съгласуваният текст, както е даден по-долу**

## **I. Кратка характеристика на продукта**

### **Точка 4.1 – Терапевтични показания**

За кандесартан-съдържащи продукти с текст в точка 4.1, посочващ, че те могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, трябва да се добави следната препратка: "(вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)".

Освен това съществуващото показание за сърдечна недостатъчност трябва да се преразгледа, както следва:

*"Лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна функция (левокамерна фракция на изтласкване  $\leq 40\%$ ), когато ACE инхибитори не се понасят, или като допълваща терапията към ACE инхибитори при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, въпреки оптималната терапия, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не се понасят (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1)".*

### **Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение**

Следната препратка трябва да се добави към точка "Дозировка при хипертония": "(вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)".

Следната препратка трябва да се добави към точка "Дозировка при сърдечна недостатъчност":

*"[Име на продукта] може да се прилага с друго лечение за сърдечна недостатъчност, включително ACE инхибитори, бета блокери, диуретици и дигиталис или комбинация от тези лекарствени продукти. [Име на продукта] може да се прилага заедно с ACE инхибитор при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност въпреки оптималната стандартна терапия за сърдечна недостатъчност, когато минералкортикоидни рецепторни антагонисти не се понасят. Комбинацията от ACE инхибитор, калий-съхраняващ диуретик и [Име на продукта] не се препоръчва и трябва да се обмисля само след внимателна оценка на възможните ползи и рискове (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1)."*

### **Точка 4.3 – Противопоказания**

Към тази точка трябва да се добави следното противопоказание:

*"Едновременната употреба на [Име на продукта] с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1)."*

### **Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В тази точка трябва да се включи следния текст:



*"Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

*Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).*

*Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.*

*АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия."*

Следният текст трябва да се включи в раздел "Сърдечна недостатъчност":

*"Едновременно лечение с АСЕ инхибитор при сърдечна недостатъчност*

*Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши, когато [Име на продукта] се използва в комбинация с АСЕ инхибитор. Тройна комбинация от АСЕ инхибитор, минералкортикоиден рецепторен антагонист и кандесартан също не се препоръчва. Тези комбинации трябва да се използват под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.*

*АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия."*

#### **Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Към тази точка трябва да се добави следната формулировка:

*"Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1)."*

#### **Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства**

Към тази точка трябва да се добави следната формулировка:

*"Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по*

въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.“

## **II. Листовка**

В посочените точки трябва да се включи следният текст:

### **Точка 1. Какво представлява X и за какво се използва**

"X може да се използва за лечение на възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и намалена функция на сърдечния мускул, когато не е възможно да се използват инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), или в допълнение към ACE инхибиторите, когато симптомите продължават въпреки лечението и не е възможно да се използват минералкортикоидни рецепторни антагонисти (MRA). (ACE инхибиторите и MRA са лекарства, използвани за лечение на сърдечна недостатъчност)."

### **Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете> <използвате> X**

#### **Не <приемайте> <използвайте> X**

- "ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен"

#### **Предупреждения и предпазни мерки**

**Говорете с Вашия лекар <или> <, > <фармацевт> <или медицинска сестра>, преди да <приемете> <използвате> X**

- "ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:  
- АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.  
- алискирен
- ако приемате АСЕ инхибитор заедно с лекарство, което принадлежи към класа лекарства, известни като минералкортикоидни рецепторни антагонисти (МРА). Тези лекарства са предназначени за лечение на сърдечна недостатъчност (вижте "Други лекарства и Х")."

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Вижте също информацията озаглавена "Не <приемайте> <използвайте> Х"

## **Други лекарства и Х**

**Информирайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт>, ако <приемате> <използвате>, наскоро сте <приемали> <използвали> или е възможно да <приемете> <използвате> други лекарства.**

"Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:

- Ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена "Не <приемайте> <използвайте> Х" и "Предупреждения и предпазни мерки")

- Ако сте на лечение с АСЕ инхибитор заедно с някои други лекарства за лечение на сърдечна недостатъчност, които са известни като минералкортикоидни рецепторни антагонисти (МРА) (например спиронолактон, еплеренон)."

**За продукти, съдържащи валсартан, съществуващата информация за продукта ще бъде изменена (вмъкване, замяна или заличаване на текста, както е уместно) с цел да се отрази съгласуваният текст, както е даден по-долу**

## **I. Кратка характеристика на продукта**

### **Точка 4.1 – Терапевтични показания**

За валсартан-съдържащи продукти с текст в точка 4.1, посочващ, че те могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, трябва да се добави следната препратка: "(вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)".

Освен това съществуващото показание за сърдечна недостатъчност трябва да се преразгледа за продукти, разрешени за лечение на сърдечна недостатъчност, както следва:

*"Сърдечна недостатъчност*

*Лечение на възрастни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, когато ACE инхибитори не се понасят, или при пациенти с непоносимост към бета блокери като допълваща терапия към терапията с ACE инхибитори, когато не е възможно да се използват минералкортикоидни рецепторни антагонисти (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1)."*

### **Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение**

За валсартан-съдържащи продукти с текст в точка 4.2, посочващ, че те могат да се използват самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства, трябва да се добави следната препратка: "(вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)".

Освен това в рубриката "Сърдечна недостатъчност" трябва да се добави следният текст за продукти, разрешени за лечение на сърдечна недостатъчност:

*Валсартан може да се прилага с други терапии за сърдечна недостатъчност. Тройната комбинация от ACE инхибитор, валсартан и бета блокер или калий-съхраняващ диуретик обаче не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция."*

### **Точка 4.3 – Противопоказания**

Към тази точка трябва да се добави следното противопоказание:

*"Едновременната употреба на [Име на продукта] с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1)."*

### **Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В тази точка трябва да се включи следният текст:

*"Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.”

Освен това в раздел “Сърдечна недостатъчност” трябва да се включи следният текст за продукти, разрешени за лечение на сърдечна недостатъчност:

#### “Сърдечна недостатъчност

Рискът от нежелани лекарствени реакции, особено хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), може да се повиши, когато [Име на продукта] се използва в комбинация с ACE инхибитор. При пациенти със сърдечна недостатъчност тройната комбинация от ACE инхибитор, бета блокер и [Име на продукта] не показва клинична полза (вж. точка 5.1). Тази комбинация видимо повишава риска от нежелани събития и следователно не се препоръчва. Тройна комбинация от ACE инхибитор, минералкортикоиден рецепторен антагонист и валсартан също не се препоръчва. Тези комбинации трябва да се използват под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

Необходимо е повишено внимание при започване на терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност. Оценката на пациенти със сърдечна недостатъчност винаги трябва да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Употребата на [Име на продукта] при пациенти със сърдечна недостатъчност често води до известно спадане на кръвното налягане, но прекъсване на терапията поради продължаваща симптоматична хипотония обикновено не е необходимо, при условие че се спазват инструкциите за дозиране (вж. точка 4.2).

При пациенти, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с ACE инхибитори се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Тъй като валсартан е ангиотензин II-рецепторен блокер, не може да се изключи възможна връзка на употребата на [Име на продукта] с увреждане на бъбречната функция.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.”

#### **Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Към тази точка трябва да се добави следната формулировка:

*"Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин--алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1)."*

#### **Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства**

Към тази точка трябва да се добави следната формулировка:

*"Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.*

*ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.*

*Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.*

*ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.*

*ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо."*

#### **II. Листовка**

В посочените точки трябва да се включи следният текст, както е приложимо:

### **Точка 1. Какво представлява X и за какво се използва**

*"X може да се използва за лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност при възрастни пациенти. X се използва, когато не е възможно да се използват група лекарства, наречени инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) (лекарства за лечение на сърдечна недостатъчност), или може да се използва в допълнение към ACE инхибиторите, когато не е възможно да се използват други лекарства за лечение на сърдечна недостатъчност."*

### **Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете> <използвате> X**

#### **Не <приемайте> <използвайте> X**

- *"ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен"*

#### **Предупреждения и предпазни мерки**

#### **Говорете с Вашия лекар <или> <фармацевт> <или медицинска сестра>, преди да <приемете> <използвате> X**

- *"ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:  
- ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.  
- алискирен*
- *- ако сте на лечение с ACE инхибитор заедно с някои други лекарства за лечение на Вашата сърдечна недостатъчност, които са известни като минералкортикоидни рецептори антагонисти (MRA) (например спиронолактон, еплеренон), или с бета блокери (например метопролол).*

*Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.*

*Вижте също информацията озаглавена "Не <приемайте> <използвайте> X"*

#### **Други лекарства и X**

**Информирайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт>, ако <приемате> <използвате>, наскоро сте <приемали> <използвали> или е възможно да <приемете> <използвате> други лекарства.**

*"Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки:*

*Ако приемате ACE инхибитор или алискирен (вижте също информацията в рубриците "Не <приемайте> <използвайте> X" и "Предупреждения и предпазни мерки")*

*Ако сте на лечение с ACE инхибитор заедно с някои други лекарства за лечение на Вашата сърдечна недостатъчност, които са известни като минералкортикоидни рецептори антагонисти (MRA) (например спиронолактон, еплеренон), или с бета блокери (например метопролол)."*

**За продукти, съдържащи алискирен, съществуващата информация за продукта ще бъде изменена (вмъкване, замяна или заличаване на текста, както е уместно) с цел да се отрази съгласуваният текст, както е даден по-долу**

## **I. Кратка характеристика на продукта**

### **Точка 4.3 – Противопоказания**

В тази точка трябва да се отрази следното противопоказание:

*"Едновременната употреба на [Име на продукта] с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1)."*

### **Точка 4.4 – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В тази точка трябва да се отрази следният текст:

*"Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)*

*Хипотония, синкоп, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) са съобщени при предразположени индивиди, особено ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система (вж. точка 5.1). Поради това не се препоръчва двойното блокиране на РААС чрез комбиниране на алискирен с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер. Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.*

### **Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Към тази точка трябва да се добави следният текст:

*"Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, инсулт, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1)."*

## **II. Листовка**

В посочените точки трябва да се включи следният текст:

**Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете> <използвате> X**

**Не <приемайте> <използвайте> X**



- "Ако имате захарен диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с някое лекарство от следните класове, използвани за лечение на високо кръвно налягане:  
- ACE инхибитор, като например еналаприл, лизиноприл, рамиприл.  
или  
- ангиотензин II-рецепторен блоккер, като например валсартан, телмисартан, ирбесартан"

### **Предупреждения и предпазни мерки**

**Говорете с Вашия лекар <или> <,> <фармацевт> <или медицинска сестра>, преди да <приемете> <използвате> X**

- "ако приемате някое лекарство от следните класове, използвани за лечение на високо кръвно налягане:  
- ACE инхибитор, като например еналаприл, лизиноприл, рамиприл.  
или  
- ангиотензин II-рецепторен блоккер, като например валсартан, телмисартан, ирбесартан.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Вижте също информацията озаглавена "Не <приемайте> <използвайте> X"

### **Други лекарства и X**

"Ако приемате ангиотензин II-рецепторен блоккер (АРБ) или ACE инхибитор (вижте също информацията озаглавена "Не <приемайте> <използвайте> X" и "Предупреждения и предпазни мерки")"