

Anhang II

**Änderungen relevanter Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale
des Arzneimittels und der Packungsbeilage**

Für Arzneimittel, die einen der Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren (ACE-Hemmer) Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Spirapril, Trandolapril oder Zofenopril enthalten, ist die aktuelle Produktinformation abzuändern (Einfügen, Ersetzen oder Streichen von Text soweit zutreffend), um den nachfolgend vereinbarten Wortlaut wiederzugeben

I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

Bei allen ACE-Hemmern, bei denen Abschnitt 4.1 den Hinweis enthält, dass sie alleine oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet werden können, ist der folgende Querverweis einzufügen: „(siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)“.

Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung

Bei allen ACE-Hemmern, bei denen Abschnitt 4.2 den Hinweis enthält, dass sie alleine oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet werden können, ist der folgende Querverweis einzufügen: „(siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)“.

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

In diesem Abschnitt ist die folgende Kontraindikation zu ergänzen:

“Die gleichzeitige Anwendung von [Produktname] mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).“

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut einzufügen:

„Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.“

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut zu ergänzen:

„Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).“

Abschnitt 5.1 - Pharmakodynamische Eigenschaften

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut zu ergänzen:

„In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).“

II. Packungsbeilage

In die entsprechenden Abschnitte ist der folgende Wortlaut einzufügen:

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet werden> ,

- *„wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.“*

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, bevor Sie X <einnehmen> <anwenden>.

- *„wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
- einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (diese werden auch als Sartane bezeichnet - z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
- Aliskiren.*

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Siehe auch Abschnitt „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“.

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker> wenn Sie andere Arzneimittel <einnehmen> <anwenden>, kürzlich andere Arzneimittel <eingenommen> <angewendet> haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel <einzunehmen> <anzuwenden>.

„Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen:

wenn Sie einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Für Arzneimittel, die einen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Azilsartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan oder Telmisartan enthalten, ist die aktuelle Produktinformation abzuändern (Einfügen, Ersetzen oder Streichen von Text soweit zutreffend), um den nachfolgend vereinbarten Wortlaut wiederzugeben

I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

Bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, bei denen Abschnitt 4.1 den Hinweis enthält, dass sie alleine oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet werden können, ist der folgende Querverweis einzufügen: „(siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)“.

Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung

Bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, bei denen Abschnitt 4.2 den Hinweis enthält, dass sie alleine oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet werden können, ist der folgende Querverweis einzufügen: „(siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)“.

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

In diesem Abschnitt ist die folgende Kontraindikation zu ergänzen:

“Die gleichzeitige Anwendung von [Produktname] mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).“

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut einzufügen:

„Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.“

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut zu ergänzen:

„Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).“

Abschnitt 5.1 - Pharmakodynamische Eigenschaften

In diesen Abschnitt ist der folgende Wortlaut einzufügen (bei Telmisartan-haltigen Arzneimitteln, bei denen bereits in Abschnitt 5.1 ausführlich auf die ONTARGET-Studie eingegangen wird, ist der folgende Wortlaut dem vorhandenen Text, der erhalten bleiben soll, hinzuzufügen):

„In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).“

II. Packungsbeilage

In die entsprechenden Abschnitte ist der folgende Wortlaut einzufügen:

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet werden>,

- „wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.“

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, bevor Sie X <einnehmen> <anwenden>.

- „wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
- einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
- Aliskiren.

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Siehe auch Abschnitt „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“.

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker> wenn Sie andere Arzneimittel <einnehmen> <anwenden>, kürzlich andere Arzneimittel <eingenommen> <angewendet> haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel <einzunehmen> <anzuwenden>.

„Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen:

wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Für Arzneimittel, die Candesartan enthalten, ist die aktuelle Produktinformation abzuändern (Einfügen, Ersetzen oder Streichen von Text soweit zutreffend), um den nachfolgend vereinbarten Wortlaut wiederzugeben

I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

Bei Candesartan-haltigen Arzneimitteln, bei denen Abschnitt 4.1 den Hinweis enthält, dass sie alleine oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet werden können, ist der folgende Querverweis einzufügen: *„(siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)“*.

Zusätzlich ist der bestehende Text für das Anwendungsgebiet Herzinsuffizienz folgendermaßen abzuändern:

„Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1)“.

Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung

In den Abschnitt „Dosierung bei Hypertonie“ ist der folgende Querverweis einzufügen: *„(siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)“*.

In den Abschnitt „Dosierung bei Herzinsuffizienz“ ist der folgende Wortlaut einzufügen:

„[Produktname] kann gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegen Herzinsuffizienz angewendet werden, einschließlich ACE-Hemmern, Betablockern, Diuretika und Digitalis oder einer Kombination dieser Arzneimittel. [Produktname] kann bei Patienten, die trotz optimaler Herzinsuffizienz-Standardtherapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, gemeinsam mit einem ACE-Hemmer angewendet werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten besteht. Die Kombination aus einem ACE-Hemmer, einem kaliumsparenden Diuretikum und [Produktname] wird nicht empfohlen und sollte nur nach sorgfältiger Bewertung des möglichen Nutzens und der möglichen Risiken in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).“

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

In diesem Abschnitt ist die folgende Kontraindikation zu ergänzen:

„Die gleichzeitige Anwendung von [Produktname] mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).“

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut einzufügen:

„Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.“

In den Abschnitt „Herzinsuffizienz“ ist der folgende Wortlaut einzufügen:

„Gleichzeitige Behandlung mit einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz

Bei Anwendung von [Produktname] in Kombination mit einem ACE-Hemmer kann sich das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Hyperkaliämie und Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens), erhöhen. Eine Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Candesartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Solche Kombinationen sollten nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck angewendet werden.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.“

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut zu ergänzen:

„Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).“

Abschnitt 5.1 - Pharmakodynamische Eigenschaften

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut zu ergänzen:

„In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).“

II. Packungsbeilage

In die entsprechenden Abschnitte ist der folgende Wortlaut einzufügen:

Abschnitt 1. Was ist X und wofür wird es angewendet?

„X kann für die Behandlung erwachsener Patienten mit Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz) und verringerter Herzmuskelfunktion angewendet werden, wenn Arzneimittel aus der Gruppe der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) nicht angewendet werden können. Bei Patienten, die trotz ACE-Hemmer-Behandlung weiterhin Beschwerden haben und kein Arzneimittel aus der Gruppe der Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) erhalten können, kann X zusätzlich zu dem ACE-Hemmer angewendet werden. (ACE-Hemmer und MRA sind Arzneimittel zur Behandlung von Herzleistungsschwäche.)“

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet werden> ,

- „wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.“

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal> , bevor Sie X <einnehmen> <anwenden> .

- „wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
- einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
- Aliskiren.
- wenn Sie einen ACE-Hemmer zusammen mit einem Arzneimittel aus der Gruppe der so genannten Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) einnehmen. Diese Arzneimittel werden bei der Behandlung von Herzleistungsschwäche angewendet (siehe „<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Siehe auch Abschnitt „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“.

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker> wenn Sie andere Arzneimittel <einnehmen> <anwenden>, kürzlich andere Arzneimittel <eingenommen> <angewendet> haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel <einzunehmen> <anzuwenden>.

„Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen:“

- wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Sie eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Herzleistungsschwäche erhalten, die Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) genannt werden (z. B. Spironolacton, Eplerenon).“

Für Arzneimittel, die Valsartan enthalten, ist die aktuelle Produktinformation abzuändern (Einfügen, Ersetzen oder Streichen von Text soweit zutreffend), um den nachfolgend vereinbarten Wortlaut wiederzugeben

I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.1 - Anwendungsgebiete

Bei Valsartan-haltigen Arzneimitteln, bei denen Abschnitt 4.1 den Hinweis enthält, dass sie alleine oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet werden können, ist der folgende Querverweis einzufügen: „(siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)“.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen sind, ist zusätzlich der bestehende Text für das Anwendungsgebiet Herzinsuffizienz folgendermaßen abzuändern:

„Herzinsuffizienz

Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Betablockern als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht angewendet werden können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1)“.

Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung

Bei Valsartan-haltigen Arzneimitteln, bei denen Abschnitt 4.2 den Hinweis enthält, dass sie alleine oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet werden können, ist der folgende Querverweis einzufügen: „(siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)“.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen sind, ist zusätzlich im Abschnitt „Herzinsuffizienz“ der folgende Wortlaut zu ergänzen:

„Valsartan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz angewendet werden. Allerdings wird die Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, Valsartan und einem Betablocker oder einem Kalium-sparenden Diuretikum nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei Untersuchungen von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer auch die Nierenfunktion überprüft werden.“

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

In diesem Abschnitt ist die folgende Kontraindikation zu ergänzen:

„Die gleichzeitige Anwendung von [Produktname] mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).“

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut einzufügen:

„Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.“

Für Arzneimittel, die zur Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen sind, ist zusätzlich in den Abschnitt „Herzinsuffizienz“ der folgende Wortlaut einzufügen:

„Herzinsuffizienz

Bei Anwendung von [Produktname] in Kombination mit einem ACE-Hemmer kann sich das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Hyperkaliämie und Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens), erhöhen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde für die Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Betablocker und [Produktname] kein klinischer Nutzen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Diese Kombination erhöht offensichtlich das Risiko für unerwünschte Ereignisse und wird daher nicht empfohlen. Eine Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Valsartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Solche Kombinationen sollten nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck angewendet werden.

Bei Beginn der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. Die Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer auch eine Überprüfung der Nierenfunktion umfassen (siehe Abschnitt 4.2).

[Produktname] bewirkt bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig eine gewisse Blutdrucksenkung. Allerdings ist ein Behandlungsabbruch wegen andauernder symptomatischer Hypotonie in der Regel nicht erforderlich, sofern die Hinweise zur Dosierung befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen kann (z. B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz), war die Behandlung mit ACE-Hemmern mit Oligurie und/oder fortschreitender Azotämie sowie in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/oder dem Tod des Patienten verbunden. Da Valsartan ein Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwendung von [Produktname] mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion verbunden sein kann.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.“

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut zu ergänzen:

„Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).“

Abschnitt 5.1 - Pharmakodynamische Eigenschaften

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut zu ergänzen:

„In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).“

II. Packungsbeilage

In die entsprechenden Abschnitte ist der folgende Wortlaut einzufügen, soweit zutreffend:

Abschnitt 1. Was ist X und wofür wird es angewendet?

„X kann zur Behandlung von symptomatischer Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz) bei erwachsenen Patienten angewendet werden. X wird angewendet, wenn eine Gruppe von Arzneimitteln, die Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) genannt werden (Arzneimittel zur Behandlung von Herzleistungsschwäche), nicht angewendet werden kann. Es kann auch zusätzlich zu ACE-Hemmern angewendet werden, wenn andere Arzneimittel gegen Herzleistungsschwäche nicht angewendet werden können.“

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet werden> ,

- „wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.“

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal> , bevor Sie X <einnehmen> <anwenden> .

- „wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
 - einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
 - Aliskiren.
- - wenn Sie eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Herzleistungsschwäche erhalten, die Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) (z. B. Spironolacton, Eplerenon) oder Betablocker (z. B. Metoprolol) genannt werden.

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Siehe auch Abschnitt „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“.

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker> wenn Sie andere Arzneimittel <einnehmen> <anwenden> , kürzlich andere Arzneimittel <eingenommen> <angewendet> haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel <einzunehmen> <anzuwenden> .

„Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen:

wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

wenn Sie eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer in zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Herzleistungsschwäche erhalten, die Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) (z. B. Spironolacton, Eplerenon) oder Betablocker (z. B. Metoprolol) genannt werden.“

Für Arzneimittel, die Aliskiren enthalten, ist die aktuelle Produktinformation abzuändern (Einfügen, Ersetzen oder Streichen von Text soweit zutreffend), um den nachfolgend vereinbarten Wortlaut wiederzugeben

I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

In diesem Abschnitt ist die folgende Kontraindikation wiederzugeben:

„Die gleichzeitige Anwendung von [Produktname] und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.1).“

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut wiederzugeben:

„Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition wurde über Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen (siehe Abschnitt 5.1). Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird deshalb nicht empfohlen. Wenn die duale Blockade für die Therapie als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.“

Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In diesem Abschnitt ist der folgende Wortlaut zu ergänzen:

„Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Schlaganfall, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).“

II. Packungsbeilage

In die entsprechenden Abschnitte ist der folgende Wortlaut einzufügen:

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

X darf nicht <eingenommen> <angewendet werden> ,

- *„wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem Wirkstoff aus einer der folgenden Arzneimittelgruppen behandelt werden, die bei der Behandlung von hohem Blutdruck eingesetzt werden:
- einem ACE-Hemmer wie Enalapril, Lisinopril, Ramipril
oder
- einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Valsartan, Telmisartan, Irbesartan“*

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal> , bevor Sie X <einnehmen> <anwenden> .

- *„wenn Sie einen Wirkstoff aus einer der folgenden Arzneimittelgruppen zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
- einen ACE-Hemmer wie Enalapril, Lisinopril, Ramipril
oder
- einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie Valsartan, Telmisartan, Irbesartan*

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Siehe auch Abschnitt „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“ .“

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

„Wenn Sie einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder einen ACE-Hemmer einnehmen (siehe auch Abschnitte „X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).“