

Liite II

**Muutokset valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asianmukaisiin
kohtiin**

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä (ACE:n estäjiä) benatsepriilia, kaptopriilia, silatsapriilia, delapriilia, enalapriilia, fosinopriilia, imidapriilia, lisinopriilia, moeksipriilia, perindopriilia, kinapriilia, ramipriilia, spirapriilia, trandolapriilia ja tsofenopriilia sisältävien valmisteiden olemassa olevia valmistetietoja on muutettava (tekstiä lisättävä, vaihdettava tai poistettava tarpeen mukaan), jotta ne vastaavat alla olevia sovittuja sanamuotoja.

I. Valmisteyhteenveto

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Kaikkien ACE:n estäjien osalta, joista kohdassa 4.1 mainitaan, että niitä voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa, kohtaan on lisättävä seuraava ristiviite: "(ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1)".

Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa

Kaikkien ACE:n estäjien osalta, joista kohdassa 4.2 mainitaan, että niitä voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa, kohtaan on lisättävä seuraava ristiviite: "(ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1)".

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Tähän kohtaan lisätään seuraava vasta-aihe:

"[Valmisteen nimi] -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <math>< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)."

Kohta 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia."

Kohta 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1)."

Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints,) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

II. Pakkausseloste

Seuraavat asiat lisätään mainittuihin kohtiin:

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

Älä <ota> <käytä> X:ää

- *"jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä"*

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin <tai> <apteekkihenkilökunnan> <tai sairaanhoitajan> kanssa ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

- *"jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
- angiotensiini II -reseptorin salpaaja (tunnetaan myös sartaaneina, esimerkiksi valsartaani, telmisartaani, irbesartaani), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia.
- aliskireeni"*

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä <ota> <käytä> X:ää" olevat tiedot.

Muut lääkevalmisteet ja X

<Kerro <lääkärille> <tai> <apteekkihenkilökunnalle>, jos parhaillaan <otat> <käytät> tai olet äskettäin <ottanut> <käyttänyt> tai saatat <ottaa> <käyttää> muita lääkkeitä.>

"Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin

jos otat angiotensiini II -reseptorin salpaajaa tai aliskireeniä (katso tietoja myös kohdista "Älä <ota> <käytä> X:ää" ja "Varoitukset ja varotoimet")

Angiotensiini II -reseptorin salpaajia atsilsartaania, eprosartaania, irbesartaania, losartaania, olmesartaania ja telmisartaania sisältävien valmisteiden olemassa olevia valmistetietoja on muutettava (tekstiä lisättävä, vaihdettava tai poistettava tarpeen mukaan), jotta ne vastaavat alla olevia sovittuja sanamuotoja.

I. Valmisteyhteenveto

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Kaikista angiotensiini II -reseptorin salpaajista, joista kohdassa 4.1 mainitaan, että niitä voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa, kohtaan on lisättävä seuraava ristiviite: "(ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1)".

Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa

Kaikista angiotensiini II -reseptorin salpaajista, joista kohdassa 4.2 mainitaan, että niitä voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa, kohtaan on lisättävä seuraava ristiviite: "(ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1)".

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Tähän kohtaan lisätään seuraava vasta-aihe:

"[Valmisteen nimi] -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)."

Kohta 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia."

Kohta 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

“Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).”

Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat (telmisartaania sisältäviin valmisteisiin, joiden kohdassa 5.1 on jo kattavasti kerrottu ONTARGET-tutkimuksesta, seuraavat asiat on lisättävä olemassa olevan tekstin lisäksi, joka on säilytettävä):

“Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

II. Pakkausseloste

Seuraavat asiat lisätään mainittuihin kohtiin:

Pakkausselosteen kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

Älä <ota> <käytä> X:ää

- *"jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä"*

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin <tai> <apteekkihenkilökunnan> <tai sairaanhoitajan> kanssa ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

- *"jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
- ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
- aliskireeni.*

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä <ota> <käytä> X:ää" olevat tiedot.

Muut lääkevalmisteet ja X

<Kerro <lääkärille> <tai> <apteekkihenkilökunnalle>, jos parhaillaan <otat> <käytät> tai olet äskettäin <ottanut> <käyttänyt> tai saatat <ottaa> <käyttää> muita lääkkeitä.>

"Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä <ota> <käytä> X:ää" ja "Varoitukset ja varotoimet")

Kandesartaania sisältävien valmisteiden olemassa olevia valmistetietoja on muutettava (tekstiä lisättävä, vaihdettava tai poistettava tarpeen mukaan), jotta ne vastaavat alla olevia sovittuja sanamuotoja.

I. Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Kaikista kandesartaania sisältävistä valmisteista, joista kohdassa 4.1 mainitaan, että niitä voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa, kohtaan on lisättävä seuraava ristiviite: "(ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1)".

Lisäksi olemassa olevaa sydämen vajaatoiminta -käyttöaihetta on muutettava seuraavalla tavalla:

"Aikuisten sydämen vajaatoiminnan ja vasemman kammion heikentyneen systolisen toiminnan (vasemman kammion ejektiofraktio < 40 %) hoito jos potilas ei siedä ACE:n estäjiä tai ACE:n estäjän lisäksi, kun potilaalla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta optimaalisesta hoidosta huolimatta ja kun potilas ei siedä mineralokortikoidireseptorin antagonisteja (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1)".

Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa

Seuraava ristiviite on lisättävä kohtaan "Annostus hypertensiossa": "(ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1)".

Seuraavat asiat on lisättävä kohtaan "Annostus sydämen vajaatoiminnassa":

"[Valmisteen nimi] -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoidojen kanssa, mukaan lukien ACE:n estäjät, beetasalpaajat, diureetit ja digitalis tai näiden lääkevalmisteiden yhdistelmät. [Valmisteen nimi] -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa sydämen vajaatoiminnan optimaalisesta standardihoidosta huolimatta potilaille, joilla on symptomaattinen sydämen vajaatoiminta, jos mineralokortikoidireseptorin antagonisteja ei siedetä. ACE:n estäjän, kaliumia säästävän diureetin ja [Valmisteen nimi] -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella ja sitä voidaan harkita vain huolellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1)."

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Tähän kohtaan lisätään seuraava vasta-aihe:

"[Valmisteen nimi] -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)."

Kohta 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto
On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa

ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia."

Seuraavat asiat on lisättävä kohtaan ""Sydämen vajaatoiminta":

"ACE:n estäjän samanaikainen käyttö sydämen vajaatoiminnassa

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), riski saattaa kasvaa kun [Valmisteen nimi] -valmistetta käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa. ACE:n estäjän, mineralokortikoidireseptorin antagonistin ja kandesartaanin kolmoisyhdistelmähoitoa ei myöskään suositella. Tällaisia yhdistelmiä saa käyttää vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia."

Kohta 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1)."

Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

II. Pakkausseloste

Seuraavat asiat lisätään mainittuihin kohtiin:

Kohta 1. Mitä X on ja mihin sitä käytetään

"X:ää voidaan käyttää sydämen vajaatoimintaa sairastavien sellaisten aikuisten potilaiden hoitoon, joiden sydänlihaksen toiminta on heikentynyt, kun angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjiä ei voida käyttää, tai ACE:n estäjien lisänä, kun oireet jatkuvat hoidosta huolimatta ja mineralokortikoidireseptorin antagonisteja (MRA) ei voida käyttää. (ACE:n estäjiä ja MRA-lääkkeitä käytetään sydämen vajaatoiminnan hoitoon.)"

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

Älä <ota> <käytä> X:ää

- "jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä"

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin <tai> <apteekkihenkilökunnan> <tai sairaanhoitajan> kanssa ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

- "jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni.
- jos otat ACE:n estäjää samanaikaisesti sellaisen lääkkeen kanssa, joka kuuluu mineralokortikoidireseptorin antagonisteina (MRA) tunnettujen lääkkeiden luokkaan. Nämä lääkkeet on tarkoitettu sydämen vajaatoiminnan hoitoon (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja X")."

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä <ota> <käytä> X:ää" olevat tiedot"

Muut lääkevalmisteet ja X

<Kerro <lääkärille> <tai> <apteekkihenkilökunnalle>, jos parhaillaan <otat> <käytät> tai olet äskettäin <ottanut> <käyttänyt> tai saatat <ottaa> <käyttää> muita lääkkeitä.>

"Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin

- jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä <ota> <käytä> X:ää" ja "Varoitukset ja varotoimet")

- jos sinua hoidetaan ACE:n estäjällä samanaikaisesti tiettyjen muiden sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitettujen, mineralokortikoidireseptorin antagonisteina (MRA) tunnettujen lääkkeiden kanssa (esimerkiksi spinorolaktoni, eplerenoni)."

Valsartaania sisältävien valmisteiden olemassa olevia valmistetietoja on muutettava (tekstiä lisättävä, vaihdettava tai poistettava tarpeen mukaan), jotta ne vastaavat alla olevia sovittuja sanamuotoja.

I. Valmisteyhteenveto

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Valsartaania sisältävistä valmisteista, joista kohdassa 4.1 mainitaan, että niitä voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa, on lisättävä seuraava ristiviite: "(ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1)".

Lisäksi sydämen vajaatoiminnan hoitoon myyntiluvan saaneiden valmisteiden olemassa olevaa sydämen vajaatoimintaa koskevaa käyttöaihetta on muutettava seuraavalla tavalla:

"Sydämen vajaatoiminta

Aikuispotilaiden oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito, kun ACE:n estäjiä ei voida käyttää, tai lisälääkityksenä ACE:n estäjien kanssa, kun beetasalpaajia ja mineralokortikoidireseptorin antagonisteja ei voida käyttää (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1)."

Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa

Valsartaania sisältävistä valmisteista, joista kohdassa 4.2 mainitaan, että niitä voidaan käyttää yksin tai yhdessä muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa, on lisättävä seuraava ristiviite: "(ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1)".

Lisäksi sydämen vajaatoiminnan hoitoon myyntiluvan saaneisiin valmisteisiin on lisättävä seuraavat asiat kohtaan "*Sydämen vajaatoiminta*":

Valsartaania voidaan antaa samanaikaisesti muiden sydämen vajaatoimintahoidojen kanssa. ACE:n estäjän, valsartaanin ja beetasalpaajan tai kaliumia säästävän diureetin kolmoisyhdistelmähoitoa ei kuitenkaan suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Sydämen vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden arviointiin on aina kuuluttava munuaisten toiminnan arviointi."

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Tähän kohtaan lisätään seuraava vasta-aihe:

"[Valmisteen nimi] -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)."

Kohta 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia."

Lisäksi sydämen vajaatoiminnan hoitoon myyntiluvan saaneisiin valmisteisiin on lisättävä seuraavat asiat kohtaan "Sydämen vajaatoiminta":

"Sydämen vajaatoiminta

Haittavaikutusten, erityisesti hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), riski saattaa kasvaa kun [Valmisteen nimi] -valmistetta käytetään samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa. Sydämen vajaatoimintapotilaille ACE:n estäjän, beetasalpaajan ja [Valmisteen nimi] -valmisteen kolmoisyhdistelmähoidosta ei ole havaittu olevan kliinistä hyötyä (ks. kohta 5.1). Tämä yhdistelmä lisää haittavaikutusten riskiä ja sitä ei sen vuoksi suositella. ACE:n estäjän, mineralokortikoidireseptorin antagonistin ja valsartaanin kolmoisyhdistelmähoitoa ei myöskään suositella. Tällaisia yhdistelmiä saa käyttää vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

Varovaisuutta on noudatettava, kun hoito aloitetaan sydämen vajaatoimintapotilaille. Sydämen vajaatoimintapotilaiden arviointiin on aina kuuluttava munuaisten toiminnan arviointi (ks. kohta 4.2).

[Valmisteen nimi] -valmisteen käyttö sydämen vajaatoimintapotilaille aiheuttaa tavallisesti verenpaineen alenemista, mutta hoidon keskeyttäminen jatkuvan symptomaattisen hypotension vuoksi ei ole tavallisesti tarpeen, jos annostusohjeita noudatetaan (ks. kohta 4.2).

Potilaille, joiden munuaisten toiminta saattaa olla riippuvainen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmästä (esim. potilaat, joilla on vaikea sydämen kongestiivinen vajaatoiminta), ACE:n estäjähoitoon on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa sekä harvoissa tapauksissa akuutti munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolemia. Koska valsartaani on angiotensiini II -reseptorin salpaaja, mahdollisuutta, että [Valmisteen nimi] saattaa olla yhteydessä munuaisten toiminnan heikkenemiseen, ei voida sulkea pois.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia."

Kohta 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1)."

Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

II. Pakkausseloste

Seuraavat asiat lisätään mainittuihin kohtiin soveltuvin osin:

Kohta 1. Mitä X on ja mihin sitä käytetään

"X:ää voidaan käyttää oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon aikuisille potilaille. X:ää käytetään, kun lääkehoitoa, jota kutsutaan angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjiksi (sydämen

vajaatoimintahoito), ei voida käyttää, tai sitä voidaan käyttää ACE:n estäjien lisäksi, kun muita sydämen vajaatoiminnan hoitamiseen tarkoitettuja lääkkeitä ei voida käyttää."

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

Älä <ota> <käytä> X:ää

- *"Jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä"*

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin <tai> <apteekkihenkilökunnan> <tai sairaanhoitajan> kanssa ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

- *"Jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
- ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
- aliskireeni.*
- *- jos sinua hoidetaan ACE:n estäjällä samanaikaisesti tiettyjen muiden sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitettujen, mineralokortikoidireseptorin antagonisteina (MRA) tunnettujen lääkkeiden (esimerkiksi spinorolaktoni, eplerenoni), tai beetasalpaajien (esimerkiksi metoprololi) kanssa.*

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä <ota> <käytä> X:ää" olevat tiedot."

Muut lääkevalmisteet ja X

<Kerro <lääkärille> <tai> <apteekkihenkilökunnalle>, jos parhaillaan <otat> <käytät> tai olet äskettäin <ottanut> <käyttänyt> tai saatat <ottaa> <käyttää> muita lääkkeitä.>

"Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin

jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä <ota> <käytä> X:ää" ja "Varoitukset ja varotoimet")

jos sinua hoidetaan ACE:n estäjällä samanaikaisesti tiettyjen muiden sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitettujen, mineralokortikoidireseptorin antagonisteina (MRA) tunnettujen lääkkeiden (esimerkiksi spinorolaktoni, eplerenoni), tai beetasalpaajien (esimerkiksi metoprololi) kanssa."

Aliskireenia sisältävien valmisteiden olemassa olevia valmistetietoja on muutettava (tekstiä lisättävä, vaihdettava tai poistettava tarpeen mukaan), jotta ne vastaavat alla olevia sovittuja sanamuotoja.

I. Valmisteyhteenveto

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Tähän kohtaan lisätään seuraava vasta-aihe:

"[Valmisteen nimi] -valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <math>< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math>) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5 ja 5.1)."

Kohta 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto Hypotensiota, synkopeetä, aivohalvauksia, hyperkalemiaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta) on raportoitu näille alttiilla yksilöillä, erityisesti jos tähän järjestelmään vaikuttavia lääkevalmisteita on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 5.1). RAA-järjestelmän kaksoisestoa käyttämällä aliskireeniä ja ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa samanaikaisesti ei sen vuoksi myöskään suositella. Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

Kohta 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tähän kohtaan lisätään seuraavat asiat:

"Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, aivohalvausten, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1)."

II. Pakkausseloste

Seuraavat asiat lisätään mainittuihin kohtiin:

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

Älä <ota> <käytä> X:ää

- *"jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetulla lääkkeellä, joka kuuluu jompaankumpaan seuraavista lääkeluokista:
- ACE:n estäjä, esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili
tai
- angiotensiini II -reseptorin salpaaja, esimerkiksi valsartaani, telmisartaani, irbesartaani."*

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin <tai> <apteekkihenkilökunnan> <tai sairaanhoitajan> kanssa ennen kuin <otat> <käytät> X:ää

- *"jos otat korkean verenpaineen hoitoon käytettävää lääkettä, joka kuuluu kumpaan tahansa seuraavista luokista:
- ACE:n estäjä, esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili
tai
- angiotensiini II -reseptorin salpaaja, esimerkiksi valsartaani, telmisartaani, irbesartaani.*

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä <ota> <käytä> X:ää" olevat tiedot."

Muut lääkevalmisteet ja X

"jos otat angiotensiini II -reseptorin salpaajaa tai ACE:n estäjää (katso tietoja myös kohdista "Älä <ota> <käytä> X:ää" ja "Varoitukset ja varotoimet")"