

Annexe II

Modifications apportées aux rubriques pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice

Pour les médicaments contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril et zofenopril, l'information produit existante doit être modifiée (insertion, remplacement ou suppression du texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous :

I. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Pour tous les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) pour lesquels il est mentionné dans la rubrique 4.1 qu'ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres antihypertenseurs, la référence croisée suivante doit être ajoutée : « (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) ».

Rubrique 4.2 – Posologie et mode d'administration

Pour tous les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) pour lesquels il est mentionné dans la rubrique 4.2 qu'ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres antihypertenseurs, la référence croisée suivante doit être ajoutée : « (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) ».

Rubrique 4.3 – Contre-indications

La contre-indication suivante doit être ajoutée dans cette rubrique :

« L'association de [Nom du produit] à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1). »

Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le libellé suivant doit être ajouté dans cette rubrique :

« Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. »

Rubrique 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le libellé suivant doit être ajouté à cette rubrique :

« Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1). »

Rubrique 5.1 – Propriétés pharmacodynamiques

Le libellé suivant doit être ajouté à cette rubrique :

« L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais

randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

II. Notice

Le libellé suivant doit être inclus dans les rubriques mentionnées :

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X ?

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais X <:>

- « si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'aliskiren pour diminuer votre pression artérielle »

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <pharmacien> <ou infirmière> avant <de prendre> <d'utiliser> X

- « si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un «antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » (ARA-II) (aussi connu sous le nom de sartans – par exemple valsartan, telmisartan, irbésartan), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - aliskiren »

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « <Ne prenez> <N'utilisez> jamais X <:>

Autres médicaments et X

Informez votre <médecin> <ou> <pharmacien> si vous <prenez> <utilisez>, avez récemment <pris> <utilisé> ou pourriez <prendre> <utiliser> tout autre médicament.

« Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions :

Si vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « <Ne prenez> <N'utilisez> jamais X » et « Avertissements et précautions ») »

Pour les médicaments contenant un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II : azilsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan et telmisartan, l'information produit existante doit être modifiée (insertion, remplacement ou suppression du texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous :

I. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II pour lesquels il est mentionné dans la rubrique 4.1 qu'ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres antihypertenseurs, la référence croisée suivante doit être ajoutée : « (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) ».

Rubrique 4.2 – Posologie et mode d'administration

Pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II pour lesquels il est mentionné dans la rubrique 4.2 qu'ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres antihypertenseurs, la référence croisée suivante doit être ajoutée : « (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) ».

Rubrique 4.3 – Contre-indications

La contre-indication suivante doit être ajoutée dans cette rubrique :

« L'association de [Nom du produit] à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1). »

Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le libellé suivant doit être inclus dans cette rubrique :

« Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).
Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. »

Rubrique 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le libellé suivant doit être ajouté à cette rubrique :

« Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1). »

Rubrique 5.1 – Propriétés pharmacodynamiques

Le libellé suivant doit être ajouté dans cette rubrique (pour les spécialités à base de telmisartan dont le RCP fait déjà mention de l'étude ONTARGET dans la rubrique 5.1, le texte suivant doit être ajouté en plus du texte existant qui doit être maintenu) :

« L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

II. Notice

Le libellé suivant doit être inclus dans les rubriques mentionnées :

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X ?

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais X <:;>

- « si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'aliskiren pour diminuer votre pression artérielle »

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <pharmacien> <ou infirmière> avant <de prendre> <d'utiliser> X

- « si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un «inhibiteur de l'enzyme de Conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - Aliskiren »

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « **Ne pas <prendre> <utiliser> X** »

Autres médicaments et X

Informez votre <médecin> <ou> <pharmacien> si vous <prenez> <utilisez>, avez récemment <pris> <utilisé> ou pourriez <prendre> <utiliser> tout autre médicament.

« Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions :

Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne pas <prendre> <utiliser> X » et « Avertissements et précautions ») »

Pour les médicaments contenant du candésartan, l'information produit existante doit être modifiée (insertion, remplacement ou suppression du texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous

I. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Pour les spécialités contenant du candésartan pour lesquelles il est mentionné dans la rubrique 4.1 qu'elles peuvent être utilisées seules ou en association avec d'autres antihypertenseurs, la référence croisée suivante doit être ajoutée : « (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) ».

De plus, l'indication concernant l'insuffisance cardiaque doit être révisée comme suit :

« Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 %) :

- *en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)*
- *en cas d'intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, comme traitement additionnel à un traitement par IEC chez des patients symptomatiques, malgré l'utilisation d'une thérapie optimale, (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1). »*

Rubrique 4.2 – Posologie et mode d'administration

La référence croisée suivante doit être ajoutée dans la rubrique « Posologie dans l'hypertension » : « (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) ».

Le libellé suivant doit être ajouté dans la rubrique « Posologie dans l'insuffisance cardiaque » :

« [Nom du produit] peut être administré avec un autre traitement de l'insuffisance cardiaque, y compris des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des bêtabloquants, des diurétiques et des digitaliques ou avec une association de ces médicaments.

Chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique malgré un traitement conventionnel optimal pour l'insuffisance cardiaque et présentant une intolérance aux antagonistes de l'aldostérone, [Nom du produit] peut être administré en même temps qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). L'association d'un IEC, d'un diurétique épargneur de potassium (par ex. la spironolactone) et du [Nom du produit] n'est pas recommandée et doit être envisagée uniquement après une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques potentiels (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). »

Rubrique 4.3 – Contre-indications

La contre-indication suivante doit être ajoutée dans cette rubrique :

« L'association de [Nom du produit] à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1). »

Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le libellé suivant doit être inclus dans cette rubrique :

« Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. »

Le libellé suivant doit être inclus dans la rubrique « *Insuffisance cardiaque* » :

« Traitement concomitant avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans l'insuffisance cardiaque :

Le risque d'effets indésirables, en particulier d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), peut augmenter quand le [Nom du produit] est utilisé en association avec un IEC.

La triple association d'un IEC, d'un antagoniste de l'aldostérone et du candésartan n'est pas recommandée. L'utilisation de ces associations doit être faite sous le contrôle d'un spécialiste et il faut surveiller régulièrement la fonction rénale, l'ionogramme sanguin et la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique. »

Rubrique 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le libellé suivant doit être ajouté à cette rubrique :

«Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1). »

Rubrique 5.1 – Propriétés pharmacodynamiques

Le libellé suivant doit être ajouté à cette rubrique :

«L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

»

II. Notice

Le libellé suivant doit être inclus dans les rubriques mentionnées :

Rubrique 1. Qu'est-ce que X et dans quel cas est-il utilisé ?

« X peut être utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'une insuffisance cardiaque avec une réduction de la fonction musculaire cardiaque lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de

l'angiotensine (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou, en association avec des IEC, quand des symptômes persistent malgré le traitement et que des antagonistes de l'aldostérone (ARM) ne peuvent pas être utilisés (les IEC et les ARM sont des médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque). »

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X ?

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais X <:>

- « *si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'aliskiren pour diminuer votre pression artérielle* »

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <pharmacien> <ou infirmière> avant <de prendre> <d'utiliser> X

- « *si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :*
 - *un « inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.*
 - *aliskiren*
- *si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un autre médicament appartenant à une classe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes de l'aldostérone. Ces médicaments sont utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (voir « Autres médicaments et X »).* »

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle, et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne pas <prendre> <utiliser> X »

Autres médicaments et X

Informez votre <médecin> <ou> <pharmacien> si vous <prenez> <utilisez>, avez récemment <pris> <utilisé> ou pourriez <prendre> <utiliser> tout autre médicament.

« Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions :

- *Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne pas <prendre> <utiliser> X » et « Avertissements et précautions »)*
- *Si vous êtes traité(e) pour une insuffisance cardiaque par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) associé à certains autres médicaments, connus sous le nom d'antagonistes de l'aldostérone (par exemple la spironolactone, l'éplérénone).* »

Pour les médicaments contenant du valsartan, l'information produit existante doit être modifiée (insertion, remplacement ou suppression du texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous :

I. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) :

Rubrique 4.1 – Indications thérapeutiques

Pour les spécialités contenant du valsartan pour lesquelles il est mentionné dans la rubrique 4.1 qu'elles peuvent être utilisées seules ou en association avec d'autres antihypertenseurs, la référence croisée suivante doit être ajoutée : «(voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) ».

De plus, pour les produits autorisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, l'indication concernant l'insuffisance cardiaque doit être révisée comme suit :

« *Insuffisance cardiaque :*

Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque symptomatique :

- *en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC),*
- *en cas d'intolérance aux bêtabloquants, comme traitement additionnel à un IEC quand les antagonistes de l'aldostérone ne peuvent pas être utilisés (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1). »*

Rubrique 4.2 – Posologie et mode d'administration

Pour les spécialités contenant du valsartan pour lesquelles il est mentionné dans la rubrique 4.2 qu'elles peuvent être utilisées seules ou en association avec d'autres antihypertenseurs, la référence croisée suivante doit être ajoutée : « (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1) ».

En outre, pour les produits autorisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, le libellé suivant doit être ajouté dans la rubrique « *Insuffisance cardiaque :*

Le valsartan peut être administré avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, du valsartan et d'un bêtabloquant ou d'un antagoniste de l'aldostérone est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.1). La surveillance des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de la fonction rénale. »

Rubrique 4.3 – Contre-indications

La contre-indication suivante doit être ajoutée dans cette rubrique :

« *L'association de [Nom du produit] à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1). »*

Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le libellé suivant doit être inclus dans cette rubrique :

« *Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)*

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. »

En outre, pour les produits autorisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, le libellé suivant doit être inclus dans la rubrique « *Insuffisance cardiaque :*

« *Insuffisance cardiaque*

L'association de [Nom du produit] et d'un IEC, augmente le risque d'effets indésirables, en particulier hypotension, hyperkaliémie et altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë).

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la triple association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), d'un bêtabloquant et de [Nom du produit] n'a montré aucun bénéfice clinique (voir rubrique 5.1). Cette association augmente le risque d'effets indésirables et est donc déconseillée. Une triple association d'un IEC, d'un antagoniste de l'aldostérone et du valsartan n'est pas non plus recommandée. L'utilisation d'une telle association ne peut se faire que sous la surveillance étroite d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

La prudence est requise lors de l'initiation d'un traitement chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. La surveillance des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

L'utilisation du [Nom du produit] chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque induit généralement une légère diminution de la pression artérielle, mais l'arrêt du traitement en raison d'une hypotension symptomatique permanente n'est généralement pas nécessaire à condition de suivre les recommandations posologiques (voir rubrique 4.2).

Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par ex. des patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère), le traitement par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) a été associé à une oligurie et/ou une azotémie évolutive et dans de rares cas une insuffisance rénale aiguë et/ou le décès. Comme le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation du [Nom du produit] puisse être associée à une détérioration de la fonction rénale. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. »

Rubrique 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le libellé suivant doit être ajouté à cette rubrique :

«Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1). »

Rubrique 5.1 – Propriétés pharmacodynamiques

Le libellé suivant doit être ajouté à cette rubrique :

«L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains

événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

II Notice

Le libellé suivant doit être inclus, lorsque cela est applicable, dans les rubriques mentionnées :

Rubrique 1. Qu'est-ce que X et dans quel cas est-il utilisé ?

« X peut être utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients adultes. X est utilisé lorsqu'une famille de médicaments appelés les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque) ne peut être utilisée ou peut être administré en plus des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) quand d'autres médicaments ne peuvent pas être utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. »

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X ?

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais X <:;>

- « si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant d'aliskiren pour diminuer la pression artérielle »

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <pharmacien> <ou infirmière> avant <de prendre> <d'utiliser> X

- « si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - aliskiren
- si vous prenez pour traiter une insuffisance cardiaque un IEC en même temps que certains autres médicaments, connus sous le nom d'antagonistes de l'aldostérone (par exemple spironolactone, éplérone) ou un bêtabloquant (par exemple metoprolol). »

Votre médecin pourra surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle, et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne pas <prendre> <utiliser> X »

Autres médicaments et X

Informez votre <médecin> <ou> <pharmacien> si vous <prenez> <utilisez>, avez récemment <pris> <utilisé> ou pourriez <prendre> <utiliser> tout autre médicament.

« Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions :

- Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne pas <prendre> <utiliser> X » et « Avertissements et précautions »)
- Si vous êtes traité(e) pour une insuffisance cardiaque par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) associé à d'autres médicaments, connus sous le nom d'antagonistes de l'aldostérone (par exemple la spironolactone, l'éplérone) ou par des bêtabloquants (par exemple le métoprolol). »

Pour les produits contenant d'aliskiren, l'information produit existante doit être modifiée (insertion, remplacement ou suppression du texte le cas échéant) afin de refléter le libellé ci-dessous

I. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Rubrique 4.3 – Contre-indications

La contre-indication suivante doit apparaître dans cette rubrique :

« L'association de [Nom du produit] à des médicaments contenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1). »

Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le libellé suivant doit apparaître dans cette rubrique :

« Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Des cas d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et des modifications de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des sujets prédisposés, en particulier lors de l'association de médicaments agissant sur ce système (voir rubrique 5.1). Le double blocage du SRAA par l'association d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) n'est donc pas recommandé. Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Rubrique 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le libellé suivant doit être ajouté à cette rubrique :

«Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, les accidents vasculaires cérébraux, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1). »

II. Notice

Le libellé suivant doit être inclus dans les rubriques mentionnées :

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> X ?

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais X <:>

- « si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée:
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril,
 - ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbésartan, »

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <pharmacien> <ou infirmière> avant <de prendre> <d'utiliser> X

- « si vous êtes traité(e) par l'une des classes suivantes de médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle élevée :
 - un « inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) » tel que l'énalapril, le lisinopril, le ramipril,
 - ou
 - un « antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II » tel que le valsartan, le telmisartan, l'irbésartan, »

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle, et le taux d'électrolytes (par ex. le potassium) dans votre sang.
Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne pas <prendre> <utiliser> X »

Autres médicaments et X

« Si vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne pas <prendre> <utiliser> X » et « Avertissements et précautions ») »