

Dodatak II

Izmjene odgovarajućih dijelova Sažetka opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku

Za lijekove koji sadrže inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lizinopril, moeksipril, perindopril, kvinapril, ramipril, spirapril, trandolapril i zofenopril, postojeće informacije o lijeku se trebaju izmijeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) da odražavaju dogovoreni tekst kao što je predviđeno u nastavku

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Za sve ACE inhibitore s tekstom u dijelu 4.1 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)".

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

Za sve ACE inhibitore s tekstom u dijelu 4.2 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)".

Dio 4.3 – Kontraindikacije

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju:

"Istodobna primjena [naziv lijeka] s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)."

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U ovaj dio potrebno je uklopiti sljedeći tekst:

"Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom."

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i

smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)."

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo."

II. Uputa o lijeku

U navedene dijelove potrebno je uključiti sljedeći tekst:

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X <:>

- *"ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren"*

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X

- “ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - blokator angiotenzin II receptora (ARB) (nazivaju se i sartanima – primjerice valsartan, telmisartan, irbesartan), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren”

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X”

Drugi lijekovi i X

Obavijestite svog <liječnika> <ili> <ljekarnika> ako <uzimate> <primjenjujete>, ili ste nedavno <uzeli> <primijenili> ili biste mogli <uzeti> <primijeniti> bilo koje druge lijekove.

“Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate neki blokator angiotenzin II receptora (ARB) ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X” i “Upozorenja i mjere opreza”).”

Za lijekove koji sadrže blokatore angiotenzin II receptora azilsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan i telmisartan, postojeće informacije o lijeku se trebaju izmijeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) da odražavaju dogovoreni tekst kao što je predviđeno u nastavku

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Za blokatore angiotenzin II receptora s tekstom u dijelu 4.1 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)".

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

Za blokatore angiotenzin II receptora s tekstom u dijelu 4.2 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)".

Dio 4.3 – Kontraindikacije

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju:

"Istodobna primjena [naziv lijeka] s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)."

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U ovaj dio potrebno je uklopiti sljedeći tekst:

"Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom."

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i

smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)."

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst (za lijekove koji sadrže telmisartan, koji već imaju opsežan tekst o ispitivanju ONTARGET u dijelu 5.1, potrebno je dodati sljedeći tekst uz postojeći tekst, koji je potrebno zadržati):

"Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo."

II. Uputa o lijeku

U navedene dijelove potrebno je uključiti sljedeći tekst:

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X <:>

- *"ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren"*

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X

- “ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom "Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X”"

Drugi lijekovi i X

Obavijestite svog <liječnika> <ili> <ljekarnika> ako <uzimate> <primjenjujete>, ili ste nedavno <uzeli> <primijenili> ili biste mogli <uzeti> <primijeniti> bilo koje druge lijekove.

"Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima "Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Za lijekove koji sadrže kandesartan postojeće informacije o lijeku se trebaju izmijeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) da odražavaju dogovoreni tekst kao što je predviđeno u nastavku

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Za lijekove koji sadrže kandesartan s tekstom u dijelu 4.1 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)".

Osim toga, postojeću indikaciju zatajenja srca potrebno je revidirati kako slijedi:

"Liječenje odraslih bolesnika sa zatajenjem srca i oštećenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija lijeve klijetke $\leq 40\%$) kada se ACE inhibitori ne podnose ili kao dodatak uz ACE inhibitore u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, usprkos optimalnoj terapiji, kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne podnose (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1)".

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

U dio "Doziranje kod hipertenzije" potrebno je dodati sljedeću referencu: "(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)".

Sljedeći tekst potrebno je dodati u dio "Doziranje kod zatajenja srca":

"[Naziv lijeka] se može primjenjivati s drugim terapijama za zatajenje srca, što uključuje ACE inhibitore, beta-blokatore, diuretike i digitalis ili kombinaciju tih lijekova. [Naziv lijeka] se može primjenjivati istodobno s ACE inhibitorom u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca usprkos optimalnoj standardnoj terapiji za zatajenje srca kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne podnose. Kombinacija ACE inhibitora, diuretika koji štede kalij i [naziv lijeka] ne preporučuje se i smije se uzeti u obzir samo nakon pažljive procjene potencijalnih koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1)."

Dio 4.3 – Kontraindikacije

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju:

"Istodobna primjena [naziv lijeka] s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)."

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza

U ovaj dio potrebno je uklopiti sljedeći tekst:

"Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje

bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom."

Tekst u nastavku potrebno je uklopiti u dio "Zatajenje srca":

"Istodobna terapija ACE inhibitorom kod zatajenja srca

Rizik od nuspojava, osobito hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega), može se povećati kada se [naziv lijeka] primjenjuje u kombinaciji s ACE inhibitorom. Trostruka kombinacija ACE inhibitora, antagonista mineralokortikoidnog receptora i kandesartana također nije preporučljiva. Primjena ovih kombinacija treba biti pod nadzorom specijalista i uz učestalo pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom."

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)."

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo."

II. Uputa o lijeku

U navedene dijelove potrebno je uključiti sljedeći tekst:

Dio 1. Što je X i za što se koristi

"X se može koristiti za liječenje odraslih osoba sa zatajenjem srca i smanjenom funkcijom srčanog mišića kada se inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) ne mogu koristiti ili uz ACE inhibitore kada simptomi ustraju usprkos liječenju a ne mogu se koristiti antagonisti mineralokortikoidnog receptora (MRA). (ACE inhibitori i MRA-ovi su lijekovi koji se koriste za liječenje zatajenja srca)."

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X <:>

- "ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren"

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X

- "ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren
- ako uzimate ACE inhibitor zajedno s lijekom koji pripada skupini lijekova poznatih pod nazivom antagonisti mineralokortikoidnog receptora (MRA). Ti su lijekovi namijenjeni liječenju zatajenja srca (vidjeti "Drugi lijekovi i X")."

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom "Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X"

Drugi lijekovi i X

Obavijestite svog <liječnika> <ili> <ljekarnika> ako <uzimate> <primjenjujete>, ili ste nedavno <uzeli> <primijenili> ili biste mogli <uzeti> <primijeniti> bilo koje druge lijekove.

"Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

- Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima "Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X" i "Upozorenja i mjere opreza")*
- Ako se liječite ACE inhibitorom zajedno s određenim drugim lijekovima za liječenje zatajenja srca, koji su poznati kao antagonisti mineralokortikoidnog receptora (MRA) (primjerice spironolakton, eplerenon)."*

Za lijekove koji sadrže valsartan, postojeće informacije o lijeku se trebaju izmijeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) da odražavaju dogovoreni tekst kao što je predviđeno u nastavku

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Za lijekove koji sadrže valsartan s tekstom u dijelu 4.1 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: “(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)”.

Osim toga, za lijekove koji su odobreni za liječenje zatajenja srca postojeću indikaciju zatajenja srca potrebno je revidirati kako slijedi:

“Zatajenje srca

Liječenje odraslih bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca kada se ACE inhibitori ne podnose ili u bolesnika s intolerancijom na beta blokatore kao dodatna terapija uz ACE inhibitore kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne mogu koristiti (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).”

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

Za lijekove koji sadrže valsartan s tekstom u dijelu 4.2 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: “(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)”.

Osim toga, za lijekove koji su odobreni za liječenje zatajenja srca, tekst u nastavku je potrebno dodati u dio “Zatajenje srca”:

Valsartan se može primjenjivati s drugim terapijama za zatajenje srca. Međutim, trostruka kombinacija ACE inhibitora, valsartana i beta blokatora ili diuretika koji štedi kalij se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Ocjenjivanje stanja bolesnika sa zatajenjem srca uvijek mora uključivati procjenu bubrežne funkcije.”

Dio 4.3 – Kontraindikacije

U ovom dijelu potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju:

“Istodobna primjena [naziv lijeka] s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).”

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza

U ovaj dio potrebno je uklopiti sljedeći tekst:

“Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje

bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.”

Osim toga, za lijekove koji su odobreni za liječenje zatajenja srca, tekst u nastavku je potrebno dodati u dio “Zatajenje srca”:

“Zatajenje srca

Rizik od nuspojava, naročito hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), može se povećati kada se [Naziv lijeka] koristi u kombinaciji s ACE inhibitorom. U bolesnika sa zatajenjem srca, trostruka kombinacija ACE inhibitora, beta blokatora i [naziv lijeka] nije pokazala nikakvu kliničku korist (vidjeti dio 5.1). Ova kombinacija čini se povećava rizik od štetnih događaja i stoga se ne preporučuje. Trostruka kombinacija ACE inhibitora, antagonista mineralokortikoidnih receptora i valsartana također se ne preporučuje. Korištenje tih kombinacija treba biti pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

Potreban je oprez kod započinjanja terapije u bolesnika sa zatajenjem srca. Ocjenjivanje stanja bolesnika sa zatajenjem srca uvijek mora uključivati procjenu bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Primjena [naziv proizvoda] u bolesnika sa zatajenjem srca obično ima za posljedicu određeno sniženje krvnog tlaka, ali obično nije potrebno prekinuti terapiju zbog kontinuirane simptomatske hipotenzije pod uvjetom da se slijede upute o doziranju (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika čija bubrežna funkcija može ovisiti o aktivnosti renin—angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. u bolesnika s teškim kongestivnim zatajenjem srca), liječenje ACE inhibitorima bilo je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom te u rijetkim slučajevima s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Budući da je valsartan blokator angiotenzin II receptora, ne može se isključiti da primjena [naziv lijeka] može biti povezana s oštećenjem bubrežne funkcije.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.”

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

“Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).”

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

“Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.”

II. Uputa o lijeku

U navedene dijelove potrebno je uključiti sljedeći tekst gdje je primjenjivo:

Dio 1. Što je X i za što se koristi

“X se može koristiti za liječenje simptomatskog zatajenja srca u odraslih bolesnika. X se koristi kada se skupina lijekova pod nazivom inhibitori angiotenzinkonvertirajućeg enzima (ACE) (lijek za liječenje zatajenja srca) ne može koristiti ili se može koristiti uz ACE inhibitore kada se drugi lijekovi za liječenje zatajenja srca ne mogu koristiti.”

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X <:>

- *“ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren”*

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X

- *“ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
- ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
- aliskiren*
- *- ako se liječite ACE inhibitorom zajedno s određenim drugim lijekovima za liječenje zatajenja srca, koji se nazivaju antagonistima mineralokortikoidnih receptora (MRA) (primjerice spironolakton, eplerenon) ili beta blokatorima (primjerice metoprolol).*

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X”

Drugi lijekovi i X

Obavijestite svog <liječnika> <ili> <ljekarnika> ako <uzimate> <primjenjujete>, ili ste nedavno <uzetli> <primijenili> ili biste mogli <uzeti> <primijeniti> bilo koje druge lijekove.

“Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X” i “Upozorenja i mjere opreza”)

Ako se liječite ACE inhibitorom zajedno s određenim drugim lijekovima za liječenje zatajenja srca, koji su poznati kao antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) (primjerice spironolakton, eplerenon) ili beta blokatorima (primjerice metoprolol).”

Za lijekove koji sadrže aliskiren, postojeće informacije o lijeku se trebaju izmijeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) da odražavaju dogovoreni tekst kao što je predviđeno u nastavku

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.3 – Kontraindikacije

Sljedeća kontraindikacija treba biti navedena u ovom dijelu:

“Istodobna primjena [naziv lijeka] s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).”

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza

U ovom dijelu potrebno je navesti sljedeći tekst:

“Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Hipotenzija, sinkopa, moždani udar, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) zabilježeni su u osjetljivih pojedinaca, osobito ako su se kombinirali lijekovi koji utječu na taj sustav (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranjem aliskirena s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora. Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.”

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

“Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, moždani udar, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).”

II. Uputa o lijeku

U navedene dijelove potrebno je uključiti sljedeći tekst:

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X <:>

- *“ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se bilo kojom od skupina lijekova navedenih u nastavku, koje se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
- ACE inhibitorom kao što je enalapril, lisinopril, ramipril
ili
- blokatorom angiotenzin II receptora kao što je valsartan, telmisartan, irbesartan”*

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X

- *“ako uzimate bilo koju od skupina lijekova navedenih u nastavku, koje se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:*
 - *ACE inhibitor kao što je enalapril, lisinopril, ramipril*
 - ili*
 - *blokator angiotenzin II receptora kao što je valsartan, telmisartan, irbesartan*

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom "Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X”"

Drugi lijekovi i X

“Ako uzimate blokator angiotenzin II receptora (ARB) ili ACE inhibitor, (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X” i “Upozorenja i mjere opreza”)”