

Allegato II

**Modifiche ai relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche
del prodotto e del foglio illustrativo**

Per i medicinali contenenti gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril and zofenopril, le attuali informazioni sul prodotto dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o eliminazione del testo a seconda dei casi) per rispecchiare il testo concordato come di seguito indicato:

I. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

In tutti gli ACE-inibitori che contengono nel paragrafo 4.1 l'affermazione che essi possono essere usati da soli o in associazione con altri agenti antipertensivi, il seguente riferimento incrociato deve essere aggiunto: "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

In tutti gli ACE-inibitori che contengono nel paragrafo 4.2 l'affermazione che essi possono essere usati da soli o in associazione con altri agenti antipertensivi, il seguente riferimento incrociato deve essere aggiunto: "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

La seguente controindicazione deve essere aggiunta in questo paragrafo:

"L'uso concomitante di [Nome del prodotto] con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)."

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il seguente testo deve essere introdotto in questo paragrafo:

"Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica."

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il seguente testo deve essere aggiunto in questo paragrafo:

"I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta)

rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1)."

Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche

Il seguente testo deve essere aggiunto in questo paragrafo:

"Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

II. Foglio illustrativo

Il seguente testo deve essere incluso nei paragrafi specificati:

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

Non <prenda> <usi> X <:>

- *"se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.*

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <al farmacista> <o all'infermiere> prima di <prendere> <usare> X

- *"se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:*
 - *un "antagonista del recettore dell'angiotensina II" (AIIRA) (anche noti come sartani - per esempio valsartan, telmisartan, irbesartan), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.*
 - *aliskiren"*

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non <prenda> <usi> X"

Altri medicinali e X

Informi <il medico <o> <il farmacista> se sta assumendo <usando>, ha recentemente <assunto> <usato> o potrebbe <assumere> <usare> qualsiasi altro medicinale.

"Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un antagonista del recettore dell'angiotensina II (AIIA) o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce "Non <prenda> <usi> X" e "Avvertenze e precauzioni ")

Per i medicinali contenenti gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II azilsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan and telmisartan, le attuali informazioni sul prodotto dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o eliminazione del testo a seconda dei casi) per rispecchiare il testo concordato come di seguito indicato:

I. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Paragrafo 4.1.- Indicazioni terapeutiche

In tutti gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II che contengono nel paragrafo 4.1 l'affermazione che essi possono essere usati da soli o in combinazione con altri agenti antipertensivi, il seguente riferimento incrociato deve essere aggiunto: "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

In tutti gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II che contengono nel paragrafo 4.2 l'affermazione che essi possono essere usati da soli o in combinazione con altri agenti antipertensivi, il seguente riferimento incrociato deve essere aggiunto: "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

La seguente controindicazione deve essere aggiunta in questo paragrafo:

"L'uso concomitante di [Nome del prodotto] con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)."

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il seguente testo deve essere introdotto in questo paragrafo:

"Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica."

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il seguente testo deve essere aggiunto in questo paragrafo:

"I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1)."

Paragrafo 5.1.- Proprietà farmacodinamiche

Il seguente testo deve essere aggiunto in questo paragrafo (per i medicinali contenenti telmisartan che già contengono un ampio testo su ONTARGET nel paragrafo 5.1, il seguente testo deve essere inserito in aggiunta al testo esistente, che deve essere mantenuto):

"Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

II. Foglio illustrativo

Il seguente testo deve essere incluso nei paragrafi specificati:

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

Non <prenda> <usi> X <:>

- *"se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren"*

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <al farmacista> <o all'infermiere> prima di <prendere> <usare> X

- *"se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
 - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren*

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non <prenda> <usi> X"

Altri medicinali e X

Informi <il medico <o> <il farmacista> se sta assumendo <usando>, ha recentemente <assunto> <usato> o potrebbe <assumere> <usare> qualsiasi altro medicinale.

"Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non <prenda> <usi> X" e "Avvertenze e precauzioni")"

Per i medicinali contenenti candesartan, le attuali informazioni sul prodotto dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o eliminazione del testo a seconda dei casi) per rispecchiare il testo concordato come di seguito indicato:

I. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Paragrafo 4.1.- Indicazioni terapeutiche

Nei medicinali contenenti candesartan che riportano nel paragrafo 4.1 l'affermazione che essi possono essere usati da soli o in combinazione con altri agenti antipertensivi, il seguente riferimento incrociato deve essere aggiunto: "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Inoltre, l'attuale indicazione sull'insufficienza cardiaca deve essere rivista come segue:

"Il trattamento di pazienti adulti con insufficienza cardiaca e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$) quando gli ACE-inibitori non sono tollerati o come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia ottimale, quando gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non sono tollerati (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Il seguente riferimento incrociato deve essere aggiunto nel paragrafo "Posologia nell'ipertensione": "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Il seguente testo deve essere aggiunto nel paragrafo "Posologia nell'insufficienza cardiaca":

[Nome del prodotto] può essere somministrato con altre terapie per l'insufficienza cardiaca, tra cui ACE-inibitori, betabloccanti, diuretici e digitalici o un'associazione di questi medicinali. [Nome del prodotto] può essere somministrato contemporaneamente a un ACE-inibitore in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, nonostante la terapia standard ottimale per l'insufficienza cardiaca quando gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non sono tollerati.

L'associazione di un ACE-inibitore, un diuretico risparmiatore di potassio e [Nome del prodotto] non è raccomandata e deve essere presa in considerazione soltanto dopo aver valutato con attenzione i potenziali rischi e benefici (vedere i paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

La seguente controindicazione deve essere aggiunta in questo paragrafo:

"L'uso concomitante di [Nome del prodotto] con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)."

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il seguente testo deve essere introdotto in questo paragrafo:

"Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica."

Il testo seguente deve essere inserito nel paragrafo "Insufficienza cardiaca":

"Terapia concomitante con un ACE-inibitore nell'insufficienza cardiaca

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando [Nome del prodotto] viene assunto in associazione con un ACE-inibitore.

Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e candesartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica."

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il seguente testo deve essere aggiunto in questo paragrafo:

"I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1)."

Paragrafo 5.1.- Proprietà farmacodinamiche

Il seguente testo deve essere aggiunto in questo paragrafo:

"Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

II. Foglio illustrativo

Il seguente testo deve essere incluso nei paragrafi specificati:

Paragrafo 1. Cos'è X e a cosa serve

"X può essere usato per trattare l'insufficienza cardiaca nei pazienti adulti con una ridotta funzionalità del muscolo cardiaco quando non è possibile usare gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o in aggiunta agli ACE-inibitori quando i sintomi persistono nonostante il trattamento e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) non possono essere usati. (Gli ACE-inibitori e gli MRA sono medicinali usati per trattare l'insufficienza cardiaca)".

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

Non <prenda> <usi> X <:>

- *"se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren"*

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <al farmacista> <o all'infermiere> prima di <prendere> <usare> X

- "se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
 - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren
- se sta assumendo un ACE-inibitore insieme con un medicinale che appartiene alla classe di medicinali noti come antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA). Questi medicinali sono usati per il trattamento della insufficienza cardiaca (vedere "Altri medicinali e X")."

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non <prenda> <usi> X"

Altri medicinali e X

Informi <il medico <o> <il farmacista> se sta assumendo <usando>, ha recentemente <assunto> <usato> o potrebbe <assumere> <usare> qualsiasi altro medicinale.

"Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

- Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non <prenda> <usi> X" e "Avvertenze e precauzioni ")
- Se è in trattamento con un ACE-inibitore insieme con altri medicinali usati per l'insufficienza cardiaca, noti come antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) (per esempio spironolattone, eplerenone)."

Per i medicinali contenenti valsartan, le attuali informazioni sul prodotto dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o eliminazione del testo a seconda dei casi) per rispecchiare il testo concordato come di seguito indicato:

I. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Paragrafo 4.1.- Indicazioni terapeutiche

Nei medicinali contenenti valsartan che riportano nel paragrafo 4.1 l'affermazione che essi possono essere usati da soli o in combinazione con altri agenti antipertensivi, il seguente riferimento incrociato deve essere aggiunto: "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Inoltre, per i medicinali autorizzati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, l'attuale indicazione sull'insufficienza cardiaca deve essere rivista come segue:

"Insufficienza cardiaca

Trattamento di pazienti adulti con insufficienza cardiaca sintomatica quando gli ACE-inibitori non sono tollerati o in pazienti intolleranti ai betabloccanti come terapia aggiuntiva agli ACE inibitori quando gli antagonisti del recettore dei minerlocorticoidi non possono essere utilizzati (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Nei medicinali contenenti valsartan che riportano nel paragrafo 4.2 l'affermazione che essi possono essere usati da soli o in combinazione con altri agenti antipertensivi, il seguente riferimento incrociato deve essere aggiunto: "(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Inoltre per i medicinali autorizzati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, il seguente testo deve essere aggiunto nel paragrafo "Insufficienza cardiaca":

Valsartan può essere somministrato in concomitanza ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la tripla combinazione di un ACE inibitore, valsartan e un betabloccante o un diuretico risparmiatore di potassio non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La valutazione di pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere la valutazione della funzionalità renale.

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

La seguente controindicazione deve essere aggiunta in questo paragrafo:

"L'uso concomitante di [Nome del prodotto] con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)."

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il seguente testo deve essere introdotto in questo paragrafo:

"Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica."

Inoltre, per i medicinali autorizzati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, il testo seguente deve essere incorporato nel paragrafo "Insufficienza cardiaca":

"Insufficienza cardiaca

Il rischio di reazioni avverse, in particolare ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), può aumentare quando [Nome del Prodotto] viene assunto in associazione con un ACE-inibitore. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la tripla associazione di un

ACE inibitore, un betabloccante e [Nome del Prodotto] non ha dimostrato alcun beneficio clinico (vedere paragrafo 5.1). Questa associazione sembra aumentare il rischio di eventi avversi e non è pertanto raccomandata. Anche la tripla associazione di un ACE-inibitore, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi e valsartan non è raccomandata. L'uso di queste associazioni deve essere effettuato sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione del sangue.

È necessaria cautela quando si inizia una terapia in pazienti con insufficienza cardiaca. La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre includere un esame della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

L'uso di [Nome del Prodotto] in pazienti con insufficienza cardiaca generalmente provoca una riduzione della pressione sanguigna, ma non è normalmente necessaria la sospensione della terapia a causa di ipotensione sintomatica persistente, purché vengano seguite le istruzioni relative alla posologia (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con ACE-inibitori è stato associato a oliguria e/o azotemia progressiva e, in rari casi, a insufficienza renale acuta e/o morte. Poiché il valsartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II, non può essere escluso che l'uso di [Nome del Prodotto] possa essere associato a un peggioramento della funzionalità renale.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica."

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il seguente testo deve essere aggiunto in questo paragrafo:

"I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1)."

Paragrafo 5.1.- Proprietà farmacodinamiche

Il seguente testo deve essere aggiunto in questo paragrafo:

"Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

II. Foglio illustrativo

Il seguente testo deve essere incluso, se pertinente, nei paragrafi specificati:

Paragrafo 1. Cos'è X e a cosa serve

"X può essere usato per trattare l'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti adulti. X è usato quando un gruppo di medicinali chiamati inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (medicinali usati per trattare l'insufficienza cardiaca) non può essere usato o può essere usato in aggiunta agli ACE-inibitori quando altri medicinali per trattare l'insufficienza cardiaca non possono essere usati".

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

Non <prenda> <usi> X <:>

• *"se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren".*

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <al farmacista> <o all'infermiere> prima di <prendere> <usare> X

- *"se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta:
 - un "ACE inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
 - aliskiren*
- *se è in trattamento con un ACE-inibitore insieme con altri medicinali usati per trattare l'insufficienza cardiaca, noti come antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) (per esempio spironolattone, eplerenone) o betabloccanti (per esempio metoprololo).
Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.*

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non <prenda> <usi> X"

Altri medicinali e X

Informi <il medico <o> <il farmacista> se sta assumendo <usando>, ha recentemente <assunto> <usato> o potrebbe <assumere> <usare> qualsiasi altro medicinale.

"Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un ACE inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non <prenda> <usi> X" e "Avvertenze e precauzioni")

Se è in trattamento con un ACE-inibitore insieme con altri medicinali usati per trattare l'insufficienza cardiaca, noti come antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) (per esempio spironolattone, eplerenone) o betabloccanti (per esempio metoprololo)."

Per i medicinali contenenti aliskiren, le attuali informazioni sul prodotto dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o eliminazione del testo a seconda dei casi) per rispecchiare il testo concordato come di seguito indicato:

I. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

La seguente controindicazione deve essere espressa in questo paragrafo:

"L'uso concomitante di [Nome del prodotto] con un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)."

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il seguente testo deve essere espresso in questo paragrafo:

*"Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Ipotensione, sincope, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) sono stati segnalati in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di prodotti medicinali che influenzano questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone mediante somministrazione di aliskiren con un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II non è pertanto raccomandato. Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna."*

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il seguente testo deve essere aggiunto in questo paragrafo:

"I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1)."

II. Foglio illustrativo

Il seguente testo deve essere incluso nei paragrafi specificati:

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

Non <prenda> <usi> X <:>

- "se soffre di diabete mellito o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con le seguenti classi di medicinali usate per trattare la pressione alta del sangue:
 - un "ACE-inibitore" come enalapril, lisinopril, ramipril
 - o
 - un "antagonista del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan"

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <al farmacista> <o all'infermiere> prima di <prendere> <usare> X

- "se sta assumendo le seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
 - un "ACE-inibitore" come enalapril, lisinopril, ramipril
 - o
 - un "antagonista del recettore dell'angiotensina II" come valsartan, telmisartan, irbesartan"

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non <prenda> <usi> X"

Altri medicinali e X

Se sta assumendo un antagonista del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) o un ACE-inibitore (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non <prenda> <usi> X" e "Avvertenze e precauzioni ")