

Bijlage II

**Aanpassingen die dienen te worden opgenomen in de relevante rubrieken
van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter**

Voor geneesmiddelen die de volgende angiotensineconverterend enzymremmers (ACE-remmers) bevatten: benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril en zofenopril, zal de bestaande productinformatie worden aangepast (tussenvoeging, vervanging of doorhaling van de tekst indien van toepassing) om de overeengekomen tekst zoals hieronder beschreven weer te geven

I. Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

Voor alle ACE-remmers die in rubriek 4.1 zijn opgenomen met de vermelding dat deze alleen of in combinatie met andere antihypertensiva kunnen worden ingenomen, dient de volgende verwijzing te worden toegevoegd: “(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)”.

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor alle ACE-remmers die in rubriek 4.2 zijn opgenomen met de vermelding dat deze alleen of samen met andere antihypertensiva kunnen worden ingenomen, dient de volgende verwijzing te worden toegevoegd: “(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)”.

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

De volgende contra-indicatie dient te worden toegevoegd in deze rubriek:

“Het gelijktijdig gebruik van [productnaam] met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).”

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze rubriek:

“Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.”

Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze rubriek:

“De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).”

Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze rubriek:

“In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.”

II. Bijsluiter

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze specifieke rubrieken:

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- *“U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat”*

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw <arts> <, > <of> <apotheker> <of verpleegkundige> voordat u dit middel <gebruikt> <inneemt>

- *“als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
 - een angiotensine II-receptorantagonist (ARB's) (ook bekend als sartans – bijvoorbeeld valsartan, telmisartan, irbesartan), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft
 - aliskiren.”*

Uw arts zal mogelijk regelmatig uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”.

<Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?> <Neemt u nog andere geneesmiddelen in?>

<<Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen> <Neemt u naast X nog andere geneesmiddelen in>, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat <gebruiken> <innemen>? Vertel dat dan uw <arts> <of> <apotheker>.>

“Uw arts kan uw dosis aanpassen en/of andere voorzorgsmaatregelen nemen:

- *als u een angiotensine II-receptorantagonist (ARB) of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”)*”

Voor geneesmiddelen die de volgende angiotensine II-receptorantagonisten bevatten: azilsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan en telmisartan, zal de bestaande productinformatie worden aangepast (tussenvoeging, vervanging of doorhaling van de tekst indien van toepassing) om de overeengekomen tekst zoals hieronder beschreven weer te geven

I. Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

Voor angiotensine II-receptorantagonisten die in rubriek 4.1 zijn opgenomen met de vermelding dat deze alleen of in combinatie met andere antihypertensiva kunnen worden ingenomen, dient de volgende verwijzing te worden toegevoegd: "(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)".

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor angiotensine II-receptorantagonisten die in rubriek 4.2 zijn opgenomen met de vermelding dat deze alleen of samen met andere antihypertensiva kunnen worden ingenomen, dient de volgende verwijzing te worden toegevoegd: "(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)".

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

De volgende contra-indicatie dient aan deze rubriek te worden toegevoegd:

"Het gelijktijdig gebruik van [productnaam] met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)."

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende vermelding dient aan deze rubriek te worden toegevoegd:

"Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie."

Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze rubriek:

“De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).”

Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De volgende vermelding dient aan deze rubriek te worden toegevoegd (voor telmisartan-bevattende geneesmiddelen die al een uitgebreide vermelding bevatten over ONTARGET in rubriek 5.1, dient de volgende vermelding te worden toegevoegd aan de reeds bestaande vermelding, die moet worden behouden):

“In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.”

II. Bijsluiter

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in de betreffende rubrieken:

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- *“U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.”*

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw <arts> <, > <of> <apotheker> <of verpleegkundige> voordat u dit middel <gebruikt> <inneemt>

- *“als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:*
 - *een “ACE-remmer” (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft*
 - *aliskiren.*

Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”

<Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?> <Neemt u nog andere geneesmiddelen in?>

<<Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen> <Neemt u naast X nog andere geneesmiddelen in>, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat <gebruiken> <innemen>? Vertel dat dan uw <arts> <of> <apotheker>.>

“Uw arts kan uw dosis aanpassen en/of andere voorzorgsmaatregelen nemen:

- *als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”)*”

Voor geneesmiddelen die candesartan bevatten zal de bestaande productinformatie worden aangepast (tussenvoeging, vervanging of doorhaling van de tekst indien van toepassing) om de overeengekomen tekst zoals hieronder beschreven weer te geven

I. Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

Voor candesartan-bevattende geneesmiddelen die in rubriek 4.1 zijn opgenomen met de vermelding dat deze alleen of in combinatie met andere antihypertensiva kunnen worden ingenomen, dient de volgende verwijzing te worden toegevoegd: "(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)".

Ook dient de bestaande indicatie hartfalen als volgt te worden aangepast:

"Behandeling van volwassen patiënten met hartfalen en een verminderde systolische linkerventrikelfunctie (linkerventrikelejectiefractie $\leq 40\%$) wanneer ACE-remmers niet verdragen worden of als toegevoegde medicatie bij ACE-remmers bij patiënten met symptomatisch hartfalen, ondanks een optimale behandeling, wanneer mineralocorticoïdreceptorantagonisten niet verdragen worden (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1)".

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

De volgende verwijzing dient te worden toegevoegd aan de rubriek "Dosering bij hypertensie":
"(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)".

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd aan de rubriek "Dosering bij hartfalen":

"[Productnaam] kan worden toegediend met andere behandelingen voor hartfalen inclusief ACE-remmers, bètablokkers, diuretica en digitalis of een combinatie van deze geneesmiddelen. [Productnaam] kan gelijktijdig worden toegediend met een ACE-remmer bij patiënten met symptomatisch hartfalen ondanks een optimale behandeling voor hartfalen als mineralocorticoïdreceptorantagonisten niet verdragen worden. De combinatie van een ACE-remmer, een kaliumsparend diureticum en [productnaam] wordt niet aanbevolen en dient alleen te worden overwogen na een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en risico's (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1)".

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

De volgende contra-indicatie dient aan deze rubriek te worden toegevoegd:

"Het gelijktijdig gebruik van [productnaam] met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)."

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze rubriek:

“Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.”

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in rubriek “Hartfalen”:

“Combinatietherapie met een ACE-remmer bij hartfalen

Het risico op bijwerkingen, in het bijzonder hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) kan toenemen wanneer [productnaam] wordt ingenomen in combinatie met een ACE-remmer. Drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een mineralocorticoïdreceptorantagonist en candesartan wordt ook niet aanbevolen. Het gebruik van deze combinaties mag alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk moeten regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig ingenomen te worden door patiënten met diabetische nefropathie.”

Rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze rubriek:

“De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).”

Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze rubriek:

“In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.”

II. Bijsluiters

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in de betreffende rubrieken:

Rubriek 1. Wat is X en waarvoor wordt dit middel <gebruikt> <ingenomen>?

“X kan ingenomen worden bij de behandeling van hartfalen bij volwassen patiënten met een verminderde werking van de hartspier wanneer angiotensineconverterend enzymremmers (ACE-remmers) niet kunnen worden ingenomen of als toevoeging aan ACE-remmers wanneer symptomen ondanks behandeling blijven bestaan en mineralocorticoïdreceptorantagonisten (MRA's) niet mogen worden ingenomen.

(ACE-remmers en MRA's zijn geneesmiddelen die worden ingenomen voor de behandeling van hartfalen.)”

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- *“U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat”*

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw <arts> <,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige> voordat u dit middel <gebruikt> <inneemt> ,

- *“als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:*
 - *een ACE-remmer (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft*
 - *aliskiren*
- *als u een ACE-remmer inneemt samen met een geneesmiddel die behoort tot de groep geneesmiddelen die bekend staan als mineralocorticoïdreceptorantagonisten (MRA's). Deze geneesmiddelen zijn voor de behandeling van hartfalen (zie de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” <Neemt u nog andere geneesmiddelen in?”).*”

Uw arts zal mogelijk regelmatig uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”.

<Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?> <Neemt u nog andere geneesmiddelen in?>

<<Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen> <Neemt u naast X nog andere geneesmiddelen in>, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat <gebruiken> <innemen>? Vertel dat dan uw <arts> <of> <apotheker>.>

“Uw arts kan uw dosis aanpassen en/of andere voorzorgsmaatregelen nemen:

- *als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”)*
- *als u wordt behandeld voor uw hartfalen met een ACE-remmer samen met bepaalde andere geneesmiddelen; deze geneesmiddelen worden mineralocorticoïdreceptorantagonisten (MRA's) genoemd (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon).”*

Voor geneesmiddelen die valsartan bevatten, zal de bestaande productinformatie worden aangepast (tussenvoeging, vervanging of doorhaling van de tekst indien van toepassing) om de overeengekomen tekst zoals hieronder beschreven weer te geven

I. Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.1 - Therapeutische indicaties

Voor valsartan-bevattende producten die in rubriek 4.1 zijn opgenomen met de vermelding dat deze alleen of in combinatie met andere antihypertensiva kunnen worden ingenomen, dient de volgende verwijzing te worden toegevoegd: "(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)".

Bovendien dient voor geneesmiddelen die toegestaan zijn voor de behandeling van hartfalen de bestaande indicatie hartfalen als volgt te worden aangepast:

"Hartfalen

Behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch hartfalen wanneer ACE-remmers niet worden verdragen of bij patiënten die intolerant zijn voor bètablokkers als add-on-therapie bij ACE-remmers wanneer mineralocorticoïdreceptorantagonisten niet ingenomen kunnen worden (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1)."

Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening

Voor valsartan-bevattende geneesmiddelen die in rubriek 4.2 zijn opgenomen met de vermelding dat deze alleen of samen met andere antihypertensiva kunnen worden ingenomen, dient de volgende verwijzing te worden toegevoegd: "(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)".

Bovendien dient voor geneesmiddelen die toegestaan zijn voor de behandeling van hartfalen de volgende vermelding te worden toegevoegd in de rubriek "Hartfalen":

Valsartan mag worden toegediend met andere behandelingen voor hartfalen. De drievoudige combinatie van een ACE-remmer, valsartan en een bètablokker of een kaliumsparend diureticum wordt echter niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De evaluatie van patiënten met hartfalen moet altijd een beoordeling van de nierfunctie omvatten."

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

De volgende contra-indicatie dient aan deze rubriek te worden toegevoegd:

"Het gelijktijdig gebruik van [productnaam] met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)."

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende vermelding dient in deze rubriek te worden ingevoegd:

“Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.”

Bovendien dient voor geneesmiddelen die toegestaan zijn voor de behandeling van hartfalen de volgende vermelding in de rubriek "Hartfalen" te worden ingevoegd:

“Hartfalen

Het risico op bijwerkingen, in het bijzonder hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief hartfalen), in het bijzonder, kunnen toenemen wanneer [productnaam] wordt gebruikt in combinatie met een ACE-remmer. Bij patiënten met hartfalen werd met de drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en [productnaam] is geen klinisch voordeel aangetoond (zie rubriek 5.1). Deze combinatie verhoogt aanwijsbaar het risico op bijwerkingen en wordt dan ook niet aanbevolen. Drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een mineralocorticoïdereceptorantagonist en valsartan wordt eveneens niet aanbevolen. Het gebruik van deze combinaties mag alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden als de behandeling wordt gestart bij patiënten met hartfalen. De evaluatie van patiënten met hartfalen moet altijd een beoordeling van de nierfunctie omvatten (zie rubriek 4.2).

Gebruik van [productnaam] bij patiënten met hartfalen resulteert vaak in een geringe daling van de bloeddruk, maar stopzetting van de behandeling wegens aanhoudende symptomatische hypotensie is doorgaans niet noodzakelijk mits de instructies voor de dosering worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen), is de behandeling met ACE-remmers in verband gebracht met oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen en/of de dood. Aangezien valsartan een angiotensine II-receptorantagonist is, kan niet worden uitgesloten dat het gebruik van [productnaam] in verband kan worden gebracht met verslechtering van de nierfunctie.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig ingenomen te worden bij patiënten met diabetische nefropathie."

Rubriek 4.5 – Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze rubriek:

"De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1)."

Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen

De volgende vermelding dient aan deze rubriek te worden toegevoegd:

"In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep."

II. Bijsluiter

De volgende vermelding dient indien nodig te worden toegevoegd in de betreffende rubrieken:

Rubriek 1. Wat is X en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

“X kan worden gebruikt om symptomatisch hartfalen te behandelen bij volwassen patiënten. X wordt gebruikt als een groep van geneesmiddelen die angiotensineconverterend enzymremmers (ACE-remmers) worden genoemd (geneesmiddelen die gebruikt worden om hartfalen te behandelen), niet gebruikt kunnen worden. Het kan ook worden gebruikt samen met ACE-remmers als andere geneesmiddelen voor de behandeling van hartfalen niet kunnen worden gebruikt.”

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- *“U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.”*

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts <of> <apotheker> <of verpleegkundige> voordat u dit middel <gebruikt> <inneemt>

- *“als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
- een ACE-remmer (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft.
- aliskiren*
- *- als u behandeld wordt met een ACE-remmer samen met bepaalde andere geneesmiddelen om uw hartfalen te behandelen, mineralocorticoïdereceptorantagonisten (MRA) genoemd (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon) of bètablokkers (bijvoorbeeld metoprolol).*

Uw arts zal mogelijk uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”

<Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?> <Neemt u nog andere geneesmiddelen in?>

<Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen> <Neemt u naast X nog andere geneesmiddelen in>, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat <gebruiken> <innemen>? Vertel dat dan uw <arts> <of> <apotheker>.

“Uw arts kan uw dosis aanpassen en/of andere voorzorgsmaatregelen nemen:

- *als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”)*

- *als u wordt behandeld voor uw hartfalen met een ACE-remmer samen met bepaalde andere geneesmiddelen; deze geneesmiddelen worden mineralocorticoïdereceptorantagonisten (MRA) genoemd (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon) of bètablokkers (bijvoorbeeld metoprolol)."*

Voor geneesmiddelen die aliskiren bevatten zal de bestaande productinformatie worden aangepast (tussenvoeging, vervanging of doorhaling van de tekst indien van toepassing) om de overeengekomen tekst zoals hieronder beschreven weer te geven

I. Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

De volgende contra-indicatie dient aan deze rubriek te worden toegevoegd:

“Gelijktijdig gebruik van [productnaam] met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).”

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende vermelding dient in deze rubriek te zijn opgenomen:

“Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) Hypotensie, syncope, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) zijn gemeld bij gevoelige personen, vooral met combinaties van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkade van het RAAS door aliskiren met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te combineren wordt dan ook niet aanbevolen. Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.”

Rubriek 4.5 – Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze rubriek:

“De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, beroerte, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).”

II. Bijsluiter

De volgende vermelding dient te worden toegevoegd in deze specifieke rubrieken:

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- *“U heeft diabetes mellitus of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een van de volgende groepen geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
- een ACE-remmer zoals enalapril, lisinopril, ramipril
of
- een angiotensine II-receptorantagonist zoals valsartan, telmisartan, irbesartan.”*

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts <of> <apotheker> <of verpleegkundige> voordat u dit middel <gebruikt> <inneemt>

- *“als u een van de volgende groepen geneesmiddelen neemt die ingenomen worden om hoge bloeddruk te behandelen:
- een ACE-remmer zoals enalapril, lisinopril, ramipril.
of
- een angiotensine II-receptorantagonist zoals valsartan, telmisartan, irbesartan.*

Uw arts zal regelmatig uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”

<Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?> <Neemt u nog andere geneesmiddelen in?>

“-als u een angiotensine II-receptorantagonist (ARB) of een ACE-remmer inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”)”