

Vedlegg II

Endringer til relevante avsnitt i preparatomtale og pakningsvedlegg

For preparater som inneholder angiotensinkonverterende enzymhemmerne (ACE-hemmere) benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril og zofenopril skal eksisterende produktinformasjon oppdateres (tillegg, erstatning eller sletting av tekst der det er hensiktsmessig) slik at den gjenspeiler den godkjente ordlyden som er angitt under.

I. Preparatomtale

4.1 Indikasjoner

For alle ACE-hemmere med ordlyd i pkt. 4.1 som angir at de kan brukes alene eller i kombinasjon med andre antihypertensive legemidler, skal følgende kryssreferanse legges til:

«(se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1)»

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

For alle ACE-hemmere med ordlyd i pkt. 4.2 som angir at de kan brukes alene eller i kombinasjon med andre antihypertensive legemidler, skal følgende kryssreferanse legges til:

«(se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1)»

4.3 Kontraindikasjoner

Følgende kontraindikasjon skal legges til:

«Samtidig bruk av [Legemidlets navn] og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).»

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt).

Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-

hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.»

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).»

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.»

II. Pakningsvedlegg

Følgende ordlyd skal legges til i de spesifiserte avsnittene:

2. Hva du må vite før du bruker X

Bruk ikke X<:>

- «dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.»

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege <eller> <,> <apotek> <eller sykepleier> før du bruker X

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en angiotensin II-reseptorhemmer (ARB) (også kalt -sartaner, f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke X».

Andre legemidler og X

Rådfør deg med <lege> <eller> <apotek> dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

«Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

hvis du bruker en angiotensin II-reseptorhemmer (ARB) eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke X» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).»

For preparater som inneholder angiotensin-II reseptorantagonistene azilsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan og telmisartan skal eksisterende produktinformasjon oppdateres (tillegg, erstatning eller sletting av tekst der det er hensiktsmessig) slik at den gjenspeiler den godkjente ordlyden som er angitt under.

I. Preparatomtale

4.1 Indikasjoner

For angiotensin-II reseptorantagonister med ordlyd i pkt. 4.1 som angir at de kan brukes alene eller i kombinasjon med andre antihypertensive legemidler, skal følgende kryssreferanse legges til: «(se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1)»

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

For angiotensin-II reseptorantagonister med ordlyd i pkt. 4.2 som angir at de kan brukes alene eller i kombinasjon med andre antihypertensive legemidler, skal følgende kryssreferanse legges til: «(se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1)»

4.3 Kontraindikasjoner

Følgende kontraindikasjon skal legges til:

«Samtidig bruk av [Legemidlets navn] og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).»

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)
Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.»

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).»

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet (for preparater som inneholder telmisartan som allerede har omfattende tekst om ONTARGET i pkt. 5.1, skal følgende ordlyd legges inn i tillegg til eksisterende tekst, som skal beholdes):

«Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.»

II. Pakningsvedlegg

Følgende ordlyd skal legges til i de spesifiserte avsnittene:

2. Hva du må vite før du bruker X

Bruk ikke X<:>

- *«dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.»*

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege <eller> <, > <apotek> <eller sykepleier> før du bruker X

- *dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:*
 - *en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom*
 - *aliskiren*

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke X».

Andre legemidler og X

Rådfør deg med <lege> <eller> <apotek> dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

«Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke X» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).»

For preparater som inneholder kandesartan skal eksisterende produktinformasjon oppdateres (tillegg, erstatning eller sletting av tekst der det er hensiktsmessig) slik at den gjenspeiler den godkjente ordlyden som er angitt under.

I. Preparatomtale

4.1 Indikasjoner

For preparater som inneholder kandesartan med ordlyd i pkt. 4.1 som angir at de kan brukes alene eller i kombinasjon med andre antihypertensive legemidler, skal følgende kryssreferanse legges til: «(se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1)»

I tillegg skal den eksisterende indikasjonen for hjertesvikt revideres på følgende måte:

«Behandling av voksne pasienter med hjertesvikt og nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon ≤ 40 %) når ACE-hemmere ikke tolereres, eller som tilleggsbehandling til ACE-hemmere hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt til tross for optimal behandling når mineralkortikoidreseptorantagonister ikke tolereres (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).»

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Følgende kryssreferanse legges til i punktet «Dosering ved hjertesvikt»: «(se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1)»

Følgende ordlyd legges til i punktet «Dosering ved hjertesvikt»:

“ [Legemidlets navn] kan administreres sammen med annen hjertesviktbehandling, inkludert ACE-hemmere, betablokkere, diuretika og digitalis eller en kombinasjon av disse legemidlene. [Legemidlets navn] kan administreres sammen med en ACE-hemmer hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt til tross for optimal standard hjertesviktbehandling når mineralkortikoidreseptorantagonister ikke tolereres. Kombinasjon av en ACE-hemmer, et kaliumsparende diuretikum og [Legemidlets navn] anbefales ikke, og bør kun vurderes etter en grundig vurdering av potensiell nytte og risiko (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).»

4.3 Kontraindikasjoner

Følgende kontraindikasjon skal legges til:

«Samtidig bruk av [Legemidlets navn] og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).»

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.»

Følgende ordlyd skal legges til avsnittet «Hjertesvikt»:

«Samtidig behandling med ACE-hemmer ved hjertesvikt

Risiko for bivirkninger, spesielt hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), kan øke når [Legemidlets navn] brukes i kombinasjon med en ACE-hemmer.

Trippelkombinasjon av en ACE-hemmer, en mineralkortikoidreseptorantagonist og kandesartan anbefales heller ikke. Bruk av denne kombinasjonen må kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.»

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).»

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.»

II. Pakningsvedlegg

Følgende ordlyd skal legges til i de spesifiserte avsnittene:

1. Hva X er og hva det brukes mot

«X kan brukes til behandling av hjertesvikt hos voksne med redusert hjertemuskel funksjon hvis angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere ikke kan brukes, eller i tillegg til ACE-hemmere ved varige symptomer til tross for behandling når mineralkortikoidreseptorantagonister (MRA) ikke kan brukes. (ACE-hemmere og MRA er legemidler som brukes ved behandling av hjertesvikt).»

2. Hva du må vite før du bruker X

Bruk ikke X<:>

- «dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.»

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege <eller> <,> <apotek> <eller sykepleier> før du bruker X

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
- dersom du bruker en ACE-hemmer sammen med et legemiddel i gruppen mineralkortikoidreseptorantagonister (MRA). Disse legemidlene brukes ved behandling av hjertesvikt (se «Andre legemidler og X»).

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke X».

Andre legemidler og X

Rådfør deg med <lege> <eller> <apotek> dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

«Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

- hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke X» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- hvis du bruker en ACE-hemmer sammen med enkelte andre legemidler mot hjertesvikt kjent som mineralkortikoidreseptorantagonister (MRA) (f.eks. spironolaktone, eplerenon).

For preparater som inneholder valsartan skal eksisterende produktinformasjon oppdateres (tillegg, erstatning eller sletting av tekst der det er hensiktsmessig) slik at den gjenspeiler den godkjente ordlyden som er angitt under.

I. Preparatomtale

4.1 Indikasjoner

For preparater som inneholder valsartan med ordlyd i pkt. 4.1 som angir at de kan brukes alene eller i kombinasjon med andre antihypertensive legemidler, skal følgende kryssreferanse legges til:
«(se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1)»

For preparater som er godkjent for bruk ved behandling av hjertesvikt, skal den eksisterende indikasjonen for hjertesvikt i tillegg revideres på følgende måte:

«Hjertesvikt

Behandling av symptomatisk hjertesvikt hos voksne når ACE-hemmere ikke tolereres, eller som tilleggsbehandling til ACE-hemmere når betablokkere ikke tolereres og mineralkortikoid-reseptorantagonister ikke kan brukes (se pkt. 4.2, 4.4, 4.5 og 5.1).»

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

For preparater som inneholder valsartan med ordlyd i pkt. 4.2 som angir at de kan brukes alene eller i kombinasjon med andre antihypertensive legemidler, skal følgende kryssreferanse legges til:
«(se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1)»

I tillegg skal følgende ordlyd legges til i avsnittet «Hjertesvikt» for preparater som er godkjent for bruk ved behandling av hjertesvikt:

«Valsartan kan administreres sammen med annen hjertesviktbehandling. Trippelkombinasjon av en ACE-hemmer, valsartan og en betablokker eller et kaliumsparende diuretikum anbefales imidlertid ikke (se pkt. 4.4 og 5.1). Utredning av pasienter med hjertesvikt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjon.»

4.3 Kontraindikasjoner

Følgende kontraindikasjon skal legges til:

«Samtidig bruk av [Legemidlets navn] og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).»

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.»

For preparater som er godkjent for bruk ved behandling av hjertesvikt, skal følgende ordlyd legges til i avsnittet «Hjertesvikt»:

«Hjertesvikt

Risikoen for bivirkninger, spesielt hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), kan øke når [Legemidlets navn] brukes samtidig med en ACE-hemmer. Trippelkombinasjon av en ACE-hemmer, en betablokker og [Legemidlets navn] har ikke vist seg å gi noen klinisk fordel hos pasienter med hjertesvikt (se pkt. 5.1). Denne kombinasjonen gir tilsynelatende økt risiko for bivirkninger og anbefales derfor ikke. Trippelbehandling med en ACE-hemmer, en mineralokortikoidreseptorantagonist og valsartan er heller ikke anbefalt. Bruk av disse kombinasjonene må kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

Forsiktighet bør utvises ved start av behandling hos pasienter med hjertesvikt. Utredning av pasienter med hjertesvikt bør alltid inkludere kontroll av nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Bruk av [Legemidlets navn] hos pasienter med hjertesvikt fører ofte til en viss reduksjon av blodtrykket, men seponering av behandlingen som følge av en vedvarende symptomatisk hypotensjon er vanligvis ikke nødvendig dersom angitte doseringsanbefalinger følges (se pkt. 4.2).

Hos pasienter der nyrefunksjonen er avhengig av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. hos pasienter med alvorlig hjertesvikt med stuvning), har behandling med ACE-hemmere vært forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi og, i sjeldne tilfeller, akutt nyresvikt og/eller dødsfall. Da valsartan er en angiotensin II-antagonist, kan det ikke utelukkes at bruk av [Legemidlets navn] kan være forbundet med nedsatt nyrefunksjon.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.»

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).»

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.»

II. Pakningsvedlegg

Følgende ordlyd skal legges til i de spesifiserte avsnittene, hvis relevant:

1. Hva X er og hva det brukes mot

«X kan brukes til behandling av symptomatisk hjertesvikt hos voksne pasienter. X brukes når gruppen med legemidler som kalles angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (legemidler som brukes ved behandling av hjertesvikt) ikke kan brukes, eller det kan brukes i tillegg til ACE-hemmere når andre legemidler mot hjertesvikt ikke kan brukes.»

2. Hva du må vite før du bruker X

Bruk ikke X<:>

- «dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.»

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege <eller> <,> <apotek> <eller sykepleier> før du bruker X

- dersom du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
 - en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
 - aliskiren
- hvis du bruker en ACE-hemmer sammen med enkelte andre legemidler mot hjertesvikt som er kjent som mineralkortikoidreseptorantagonister (MRA) (f.eks. spironolakton, eplerenon) eller betablokkere (f.eks. metoprolol).»

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke X».

Andre legemidler og X

Rådfør deg med <lege> <eller> <apotek> dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

«Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

Hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke X» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).»

Hvis du bruker en ACE-hemmer sammen med enkelte andre legemidler mot hjertesvikt kjent som mineralkortikoidreseptorantagonister (MRA) (f.eks. spironolakton, eplerenon) eller betablokkere (f.eks. metoprolol).»

For preparater som inneholder aliskiren skal eksisterende produktinformasjon oppdateres (tillegg, erstatning eller sletting av tekst der det er hensiktsmessig) slik at den gjenspeiler den godkjente ordlyden som er angitt under.

I. Preparatomtale

4.3 Kontraindikasjoner

Følgende kontraindikasjon bør gjenspeiles i dette avsnittet:

«Samtidig bruk av [Legemidlets navn] og en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1).»

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Følgende ordlyd bør gjenspeiles i dette avsnittet:

«Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) Hypotensjon, synkope, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) er rapportert hos utsatte individer, spesielt ved kombinasjon av legemidler som påvirker dette systemet (se pkt. 5.1). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av aliskiren og en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist er derfor ikke anbefalt. Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende ordlyd skal legges til i dette avsnittet:

«Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, slag, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).»

II. Pakningsvedlegg

Følgende ordlyd skal legges til i de spesifiserte avsnittene:

2. Hva du må vite før du bruker X

Bruk ikke X<:>

- *«dersom du har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling mot høyt blodtrykk med legemidler fra noen av de følgende legemiddelgruppene:*
 - *en ACE-hemmer, f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril*
 - eller*
 - *en angiotensin II-reseptorantagonist, f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan.»*

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege <eller> <,> <apotek> <eller sykepleier> før du bruker X

- *«dersom du får behandling mot høyt blodtrykk med legemidler fra noen av de følgende legemiddelgruppene:*
 - *en ACE-hemmer, f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril*
 - eller*
 - *en angiotensin II-reseptorantagonist, f.eks. valsartan, telmisartan, irbesartan.*

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke X».

Andre legemidler og X

«Hvis du bruker en angiotensin II-reseptorantagonist (ARB) eller en ACE-hemmer (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke X» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).»