

Aneks II

Uzupełnienia odpowiednich punktów Charakterystyki Produktu Leczniczego i Ulotki dla pacjenta

Dla produktów zawierających inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE) benazepryl, kaptopryl, cilazapryl, delapryl, enalapryl, fozynopryl, imidapryl, lizynopryl, moeksypryl, peryndopryl, kwinapryl, ramipryl, spirapryl, trandolapryl i zofenopryl, obecne informacje o produkcie powinny zostać uzupełnione (wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu jeśli dotyczy), w celu wprowadzenia uzgodnionych sformułowań, jak przedstawiono poniżej.

I. Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

Dla wszystkich inhibitorów ACE z określeniem w punkcie 4.1 stwierdzającym, że mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, powinno być dodane następujące odniesienie: „(patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)”.

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla wszystkich inhibitorów ACE z określeniem w punkcie 4.2 stwierdzającym, że mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, powinno być dodane następujące odniesienie: „(patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)”.

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

W tym punkcie powinno być dodane następujące przeciwwskazanie:

„Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).”

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tym punkcie powinno być wprowadzone następujące sformułowanie:

*„Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.”*

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W tym punkcie powinno być dodane następujące sformułowanie:

„Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).”

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

W tym punkcie powinno być dodane następujące sformułowanie:

„Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo."

II. Ulotka dla pacjenta

W wyznaczonych punktach powinno być wprowadzone następujące sformułowanie:

Punkt 2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>

- „jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren."

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> X należy omówić to z lekarzem<,> <lub> <farmaceutą> <lub> pielęgniarką.

- „jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - antagonistę receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) (znane również jako sartany – na przykład walsartan, telmisartan, irbesartan), zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
 - aliskiren."

„Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>".

<Lek> X a inne leki

<Należy powiedzieć <lekarzowi> <lub> <farmaceutcie> o wszystkich lekach <przyjmowanych><stosowanych> przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje <przyjmować><stosować>.>

„Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje antagonistę receptora angiotensyny II (ARB) lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Dla produktów zawierających inhibitory receptora angiotensyny II: azylsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan i telmisartan, obecne informacje o produkcie powinny zostać uzupełnione (wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu jeśli dotyczy), w celu wprowadzenia uzgodnionych sformułowań, jak przedstawiono poniżej.

I. Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

Dla antagonistów receptora angiotensyny II z określeniem w punkcie 4.1 stwierdzającym, że mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, powinno być dodane następujące odniesienie: „(patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)”.

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla antagonistów receptora angiotensyny II z określeniem w punkcie 4.2 stwierdzającym, że mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, powinno być dodane następujące odniesienie: „(patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)”.

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

W tym punkcie powinno być dodane następujące przeciwwskazanie:

„Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).”

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tym punkcie powinno być wprowadzone następujące sformułowanie:

*„Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.”*

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W tym punkcie powinno być dodane następujące sformułowanie:

„Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).”

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Następujące sformułowanie powinno być dodane w tym punkcie (dla produktów zawierających telmisartan, które zawierają już obszerny opis badania ONTARGET w punkcie 5.1, do istniejącego tekstu powinno być dodane następujące sformułowanie):

„Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo."

II. Ulotka dla pacjenta

W wyznaczonych punktach powinno być dodane następujące sformułowanie:

Punkt 2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>

- „jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren."

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> X należy omówić to z lekarzem<,> <lub> <farmaceutą> <lub> <pielęgniarką>.

- „jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
- inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
- aliskiren."

„Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>".

<Lek> X a inne leki

<Należy powiedzieć <lekarzowi> <lub> <farmaceutce> o wszystkich lekach <przyjmowanych><stosowanych> przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje <przyjmować><stosować>.>

„Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Dla produktów zawierających kandesartan, obecne informacje o produkcie powinny zostać uzupełnione (wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu jeśli dotyczy), w celu wprowadzenia uzgodnionych sformułowań, jak przedstawiono poniżej.

I. Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

Dla produktów zawierających kandesartan z określeniem w punkcie 4.1 stwierdzającym, że mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, powinno być dodane następujące odniesienie: „(patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)”.

Dodatkowo, aktualne wskazanie leczenia niewydolności serca powinno zostać zmienione w następujący sposób:

„Leczenie dorosłych pacjentów z niewydolnością serca i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$), gdy inhibitory ACE nie są tolerowane lub jako lek dodany do inhibitora ACE u pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca, pomimo optymalnej terapii, wówczas gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).”

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Następujące odwołanie powinno być dodane do punktu „Dawkowanie w nadciśnieniu”
„(patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)”.

Następujące sformułowanie powinno być wprowadzone w punkcie „Dawkowanie w niewydolności serca”:

„[Nazwa produktu] może być podawany jednocześnie z innym lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, w tym z inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami, lekami moczopędnymi oraz glikozydami naparstnicy lub ze skojarzeniem tych produktów leczniczych. [Nazwa produktu] może być podawany w skojarzeniu z inhibitorem ACE pacjentom z utrzymującymi się objawami niewydolności serca, pomimo zastosowania optymalnej, standardowej terapii niewydolności serca, wówczas gdy antagoniści receptora mineralokortykoidowego nie są tolerowani. Jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku moczopędnego oszczędzającego potas oraz produktu leczniczego [Nazwa produktu] nie jest zalecane i może być brane pod uwagę jedynie po wnikliwej ocenie korzyści i ryzyka (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).”

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

W tym punkcie powinno być dodane następujące przeciwwskazanie:

„Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).”

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tym punkcie powinno być wprowadzone następujące sformułowanie:

*„Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.”*

W punkcie „Niewydolność serca” powinno być dodane następujące sformułowanie:

„Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE w niewydolności serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) może się zwiększyć, gdy [Nazwa produktu] jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE.

Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i kandesartanu również nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane.

Nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II u pacjentów z nefropatią cukrzycową.”

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W tym punkcie powinno być dodane następujące sformułowanie:

„Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).”

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

W tym punkcie powinno być dodane następujące sformułowanie:

„Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.”

II. Ulotka dla pacjenta

W wyznaczonych punktach powinno być dodane następujące sformułowanie:

Punkt 1. Co to jest <lek> X i w jakim celu się go stosuje

„X może być stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością mięśnia sercowego, gdy inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) nie mogą być stosowane lub jako uzupełnienie terapii inhibitorami ACE, gdy objawy niewydolności serca utrzymują się pomimo leczenia, a nie można zastosować leków z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego (ang. Mineralocorticoid

Receptor Antagonist, MRA). (Inhibitory ACE oraz MRA są lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca)."

Punkt 2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>

- „jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren."

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> X należy omówić to z lekarzem<,> <lub> <farmaceutą> <lub> <pielęgniarką>.

- „jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
- inhibitor ACE (np. enalapryl, lizynopryl, ramipryl), zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
- aliskiren.
- jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE jednocześnie z lekiem należącym do grupy leków znanych jako antagoniści receptorów mineralokortykoidowych (MRA). Te leki są stosowane w leczeniu niewydolności serca (patrz „<Lek> X a inne leki”)."

„Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>”.

<Lek> X a inne leki

<Należy powiedzieć <lekarzowi> <lub> <farmaceutce> o wszystkich lekach <przyjmowanych><stosowanych> przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje <przyjmować><stosować>.>

„Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

- Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE jednocześnie z pewnymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, znanymi jako antagoniści receptorów mineralokortykoidowych (MRA) (na przykład spironolakton, eplerenon)."

Dla produktów zawierających walsartan, obecne informacje o produkcie powinny zostać uzupełnione (wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu jeśli dotyczy), w celu wprowadzenia uzgodnionych sformułowań, jak przedstawiono poniżej.

I. Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

Dla produktów zawierających walsartan z określeniem w punkcie 4.1 stwierdzającym, że mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, powinno być dodane następujące odniesienie: „(patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)”.

Dodatkowo, dla produktów zalecanych w leczeniu niewydolności serca, istniejące wskazanie leczenia niewydolności serca powinno zostać zmienione w następujący sposób:

„Niewydolność serca

Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, gdy inhibitory ACE nie są tolerowane, lub u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami ACE wówczas, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1)”

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla produktów zawierających walsartan z określeniem w punkcie 4.2 stwierdzającym, że mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, powinno być dodane następujące odniesienie: „(patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)”.

Dodatkowo, dla produktów zalecanych w leczeniu niewydolności serca, następujące sformułowanie powinno być dodane w punkcie „Niewydolność serca”:

*„Walsartan może być stosowany jednocześnie z innym leczeniem niewydolności serca. Jednakże, trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, walsartanu z beta-adrenolitykiem lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.1).
Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.”*

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

W tym punkcie powinno być dodane następujące przeciwwskazanie:

„Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).”

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tym punkcie powinno być wprowadzone następujące sformułowanie:

„Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.”

Dodatkowo, dla produktów zalecanych w leczeniu niewydolności serca, następujące sformułowanie powinno być dodane w punkcie „Niewydolność serca”:

„Niewydolność serca

Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) może się zwiększyć, gdy produkt leczniczy [Nazwa produktu] jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego połączenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz produktu leczniczego [Nazwa produktu] nie wykazało żadnych korzyści klinicznych (patrz punkt 5.1). Takie połączenie znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu także nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie produktu leczniczego [Nazwa produktu] u pacjentów z niewydolnością serca zwykle skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, a przerwanie leczenia z powodu utrzymującego się objawowego niedociśnienia zwykle nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są instrukcje odnośnie dawkowania (patrz punkt 4.2).

U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE było związane z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Nie można wykluczyć, że zastosowanie produktu leczniczego [Nazwa produktu] może być związane z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II.

Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II nie powinni być jednocześnie stosowani u pacjentów z nefropatią cukrzycową."

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W tym punkcie powinno być dodane następujące sformułowanie:

„Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).”

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

W tym punkcie powinno być dodane następujące sformułowanie:

„Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-

naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo."

II. Ulotka dla pacjenta

Jeśli dotyczy w wyznaczonych punktach powinno być dodane następujące sformułowanie:

Punkt 1. Co to jest <lek> X i w jakim celu się go stosuje

„X może być stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej niewydolności serca. X jest stosowany, gdy grupa leków określanych jako inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI) (leki stosowane w leczeniu niewydolności serca) nie mogą być zastosowane lub X może być stosowany jednocześnie z inhibitorami ACE, wówczas gdy nie można zastosować innych leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca.”

Punkt 2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>

- *„jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.”*

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> X należy omówić to z lekarzem<,> <lub> <farmaceutą> <lub> <pielęgniarką>.

- *„jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
- inhibitor ACE (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
- aliskiren.*
- *jeśli pacjent jest leczony inhibitorem ACE w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, znanymi jako antagoniści receptorów mineralokortykoidowych (ang. Mineralocorticoid Receptor Antagonist, MRA) (na przykład spironolakton, eplerenon) lub beta-adrenolityki (na przykład metoprolol).”*

„Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>”.

<Lek> X a inne leki

<Należy powiedzieć <lekarzowi> <lub> <farmaceutce> o wszystkich lekach <przyjmowanych> <stosowanych> przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje <przyjmować> <stosować>.>

„Lekarz prowadzący być może będzie musiał zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności:

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, znanymi jako antagoniści receptorów mineralokortykoidowych (na przykład spironolakton, eplerenon) lub beta adrenolityki (na przykład metoprolol).”

Dla produktów zawierających aliskiren, obecne informacje o produkcie powinny zostać uzupełnione (wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu jeśli dotyczy), w celu wprowadzenia uzgodnionych sformułowań, jak przedstawiono poniżej.

I. Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

W tym punkcie powinno być dodane następujące przeciwwskazanie:

„Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego [Nazwa produktu] z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).”

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tym punkcie powinno być wprowadzone następujące sformułowanie:

„Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System, RAAS) Niedociśnienie, omdlenie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) były zgłaszane, zwłaszcza w wyniku połączenia produktów leczniczych wpływających na ten układ u pacjentów predysponowanych (patrz punkt 5.1). Dlatego nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez połączenie aliskirenu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.”

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W tym punkcie powinno być dodane następujące sformułowanie:

„Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).”

II. Ulotka dla pacjenta

W wyznaczonych punktach powinno być dodane następujące sformułowanie:

Punkt 2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> <leku> X

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>

- *„jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem z jednej z poniższych grup leków obniżających ciśnienie krwi:
- inhibitory ACE, jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl.
lub
- antagoniści receptora angiotensyny II, jak: walsartan, telmisartan, irbesartan.”*

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> X należy omówić to z lekarzem<,> <lub> <farmaceutą> <lub> <pielęgniarką>.

- *„jeśli pacjent przyjmuje jeden z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
- inhibitor ACE: jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl.
lub
- antagonist receptoru angiotensyny II, jak: walsartan, telmisartan, irbesartan.”*

„Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> <leku> X<:>”.

<Lek> X a inne leki

„Jeśli pacjent przyjmuje antagonistę receptora angiotensyny II (ARB) lub inhibitor ACE (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie <przyjmować> <stosować> X” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).”