

Anexa II

Modificări aduse punctelor relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și prospect

Pentru medicamentele care conțin inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ECA), benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril și zofenopril, se vor modifica informațiile existente privind produsul (se va introduce, înlocui sau elimina text, după cum este necesar) pentru a reflecta textul aprobat de mai jos.

I. Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.1 - Indicații terapeutice

Cu privire la toți inhibitorii ECA menționați la pct. 4.1, despre care se specifică că pot fi utilizați în monoterapie sau concomitent cu alte medicamente antihipertensive, trebuie adăugată următoarea precizare: „(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)”.

Pct. 4.2 - Doze și mod de administrare

Cu privire la toți inhibitorii ECA menționați la pct. 4.2, despre care se specifică că pot fi utilizați în monoterapie sau concomitent cu alte medicamente antihipertensive, trebuie adăugată următoarea precizare: „(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)”.

Pct. 4.3 – Contraindicații

La acest punct, trebuie adăugată următoarea contraindicație:

„Administrarea concomitentă a [Denumirea produsului] cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).”

Pct. 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Următorul text trebuie introdus în această secțiune:

„Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electrolitilor și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.”

Pct. 4.5 – Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La acest punct, trebuie adăugat următorul text:

„Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).”

Pct. 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

La acest punct, trebuie adăugat următorul text:

„Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asocieră cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.”

II. Prospect

Următorul text trebuie inclus la punctele specificate:

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X

Nu <luați> <utilizați> X <:>

- „dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren”

Atenționări și precauții

Înainte să <luați> <utilizați> X, adresați-vă medicului dumneavoastră <sau><,> <farmacistului> <sau asistentei medicale>

- „dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) (cunoscuți și sub denumirea de „sartani” – de exemplu, valsartan, telmisartan, irbesartan), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren”

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electrolitilor (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu <luați> <utilizați> X <:>”

X împreună cu alte medicamente

<Spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> dacă <luați> <utilizați>, <ați luat> <utilizat> recent sau s-ar putea să <luați> <utilizați> orice alte medicamente.>

„Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu <luați> <utilizați> X <:>” și „Atenționări și precauții”).”

Pentru medicamentele care conțin blocanți ai receptorilor angiotensinei II, azilsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan și telmisartan, se vor modifica informațiile existente privind produsul (se va introduce, înlocui sau elimina text, după cum este necesar) pentru a reflecta textul aprobat de mai jos

I. Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.1 - Indicații terapeutice

Cu privire la toți blocanții receptorilor angiotensinei II menționați la pct. 4.1, despre care se specifică că pot fi utilizați în monoterapie sau concomitent cu alte medicamente antihipertensive, trebuie adăugată următoarea precizare: „(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)”.

Pct. 4.2 - Doze și mod de administrare

Cu privire la toți blocanții receptorilor angiotensinei II menționați la pct. 4.2, despre care se specifică că pot fi utilizați în monoterapie sau concomitent cu alte medicamente antihipertensive, trebuie adăugată următoarea precizare: „(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)”.

Pct. 4.3 – Contraindicații

La acest punct, trebuie adăugată următoarea contraindicație:

„Administrarea concomitentă a [Denumirea produsului] cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($RFG < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).”

Pct. 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

„Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.”

Pct. 4.5 – Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

„Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv

insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1)."

Pct. 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

La acest punct, trebuie adăugat următorul text (pentru medicamentele care conțin telmisartan care conțin deja o referire pe larg la ONTARGET la pct. 5.1, trebuie adăugat următorul text, suplimentar față de textul existent, care trebuie păstrat):

„Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo."

II. Prospect

Următorul text trebuie inclus la punctele specificate:

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X

Nu <luați> <utilizați> X <:>

- „dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren”

Atenționări și precauții

Înainte să <luați> <utilizați> X, adresați-vă medicului dumneavoastră <sau><,> <farmacistului> <sau asistentei medicale>

- „dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu <luați> <utilizați> X <:>”

X împreună cu alte medicamente

<Spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> dacă <luați> <utilizați>, <ați luat> <utilizat> recent sau s-ar putea să <luați> <utilizați> orice alte medicamente.>

„Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu <luați> <utilizați> X <:>” și „Atenționări și precauții”).”

Pentru produsele care conțin candesartan, se vor modifica informațiile existente privind produsul (se va introduce, înlocui sau elimina text, după cum este necesar) pentru a reflecta textul aprobat de mai jos

I. Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.1 - Indicații terapeutice

Cu privire la medicamentele care conțin candesartan menționate la pct. 4.1, despre care se specifică că pot fi utilizați în monoterapie sau concomitent cu alte medicamente antihipertensive, trebuie adăugată următoarea precizare: „(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)”.

Suplimentar, indicația existentă privind insuficiența cardiacă trebuie revizuită după cum urmează:

„Tratarea pacienților adulți cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică ventriculară stângă (fracție de ejeție ventriculară stângă $\leq 40\%$) când inhibitorii ECA nu sunt tolerați sau ca terapie adjuvantă la inhibitorii ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda administrării terapiei optime, când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1)”.

Pct. 4.2 - Doze și mod de administrare

Următoarea referință trebuie adăugată la punctul „Doze la pacienții cu hipertensiune arterială”: „(vezi pct 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)”.

Trebuie adăugat următorul text la punctul „Doze la pacienții cu insuficiență cardiacă”:

„[Denumirea produsului] poate fi administrat împreună cu alte tratamente pentru insuficiență cardiacă, inclusiv inhibitori ai ECA, beta-blocanți, diuretice și digitalice sau cu o combinație a acestor medicamente. [Denumirea produsului] poate fi administrat concomitent cu un inhibitor al ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, în ciuda administrării terapiei optime, când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu sunt tolerați. Combinația dintre un inhibitor al ECA, un diuretic care economisește potasiul și [Denumirea produsului] nu este recomandată și trebuie avută în vedere numai după evaluarea atentă a posibilelor beneficii și riscuri (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).”

Pct. 4.3 – Contraindicații

La acest punct, trebuie adăugată următoarea contraindicație:

„Administrarea concomitentă a [Denumirea produsului] cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).”

Pct. 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Următorul text trebuie introdus în această secțiune:

„Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.”

Următorul text trebuie inclus la punctul „Insuficiență cardiacă”:

„Tratament concomitent cu un inhibitor al ECA în insuficiența cardiacă

Riscul apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiunea arterială, hiperkalemie și funcție renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când [Denumirea produsului] este utilizat concomitent cu un inhibitor al ECA. De asemenea, nu este recomandată tripla combinație dintre un inhibitor al ECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și candesartan. Utilizarea acestor combinații trebuie să aibă loc numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.”

Pct. 4.5 – Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La acest punct, trebuie adăugat următorul text:

„Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).”

Pct. 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

La acest punct, trebuie adăugat următorul text:

„Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiovasculare sau cerebrovasculare sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiuni renale cronice, afecțiuni cardiovasculare sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.”

II. Prospect

Următorul text trebuie inclus la punctele specificate:

Pct. 1. Ce este X și pentru ce se utilizează

„X poate fi utilizat pentru a trata pacienții adulți cu insuficiență cardiacă, cu funcție afectată a mușchiului cardiac, când nu pot fi utilizați inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), sau suplimentar inhibitorilor ECA când simptomele persistă în ciuda tratamentului și când nu pot fi utilizați antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi (ARM). (Inhibitorii ECA și ARM sunt medicamente utilizate pentru tratarea insuficienței cardiace).”

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X

Nu <luați> <utilizați> X <:>

- „dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren”

Atenționări și precauții

Înainte să <luați> <utilizați> X, adresați-vă medicului dumneavoastră <sau><,> <farmacistului> <sau asistentei medicale>

- „dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren

- *dacă luați un inhibitor al ECA împreună cu un medicament care aparține clasei de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi (ARM). Aceste medicament sunt utilizate pentru tratarea insuficienței cardiace (vezi „X împreună cu alte medicamente”).*

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu <luați> <utilizați> X <:>”

X împreună cu alte medicamente

<Spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> dacă <luați> <utilizați>, <ați luat> <utilizat> recent sau s-ar putea să <luați> <utilizați> orice alte medicamente.>

„Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu <luați> <utilizați> X <:>” și „Atenționări și precauții”).

- Dacă sunteți tratat cu un inhibitor al ECA împreună cu anumite alte medicamente pentru tratarea insuficienței cardiace, cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi (ARM) (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă)."

Pentru medicamentele care conțin valsartan, se vor modifica informațiile existente privind produsul (se va introduce, înlocui sau elimina text, după cum este necesar) pentru a reflecta textul aprobat de mai jos

I. Rezumatul caracteristicilor produsului:

Pct. 4.1 - Indicații terapeutice

Cu privire la medicamentele care conțin valsartan menționate la pct. 4.1, despre care se specifică că pot fi utilizați în monoterapie sau concomitent cu alte medicamente antihipertensive, trebuie adăugată următoarea precizare: „(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)”.

Suplimentar, pentru medicamentele autorizate pentru tratamentul insuficienței cardiace, indicația existentă privind insuficiența cardiacă trebuie revizuită după cum urmează:

„Insuficiență cardiacă

Tratarea pacienților adulți cu insuficiență cardiacă simptomatică când inhibitorii ECA nu sunt tolerați sau, la pacienții care nu tolerează beta-blocanții, ca terapie adjuvantă la inhibitorii când antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi nu pot fi utilizați (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1)”.

Pct. 4.2 - Doze și mod de administrare

Cu privire la medicamentele care conțin valsartan menționate la pct. 4.2, despre care se specifică că pot fi utilizați în monoterapie sau concomitent cu alte medicamente antihipertensive, trebuie adăugată următoarea precizare: „(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)”.

Suplimentar, pentru medicamentele autorizate pentru tratamentul insuficienței cardiace, trebuie adăugat următorul text la pct. „Insuficiență cardiacă”:

Valsartan poate fi administrat împreună cu alte tratamente pentru insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, nu este recomandată tripla combinație dintre un inhibitor al ECA, valsartan și un beta-blocant sau un diuretic care economisește potasiul (vezi pct. 4.4 și 5.1). Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale.”

Pct. 4.3 – Contraindicații

La acest punct, trebuie adăugată următoarea contraindicație:

„Administrarea concomitentă a [Denumirea produsului] cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min și } 1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).”

Pct. 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Următorul text trebuie introdus în această secțiune:

„Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocașilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocașilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocașii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.”

Suplimentar, pentru medicamentele autorizate pentru tratamentul insuficienței cardiace, următorul text trebuie inclus la punctul „Insuficiență cardiacă”:

“Insuficiență cardiacă

Riscul apariției reacțiilor adverse, mai ales hipotensiune arterială, hiperkaliemie și funcție renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), poate crește când [Denumirea produsului] este utilizat în combinație cu un inhibitor al ECA. La pacienții cu insuficiență cardiacă, tripla combinație care constă într-un inhibitor al ECA, un beta-blocant și [Denumirea produsului] nu a evidențiat niciun beneficiu clinic (vezi pct. 5.1). Această combinație crește aparent riscul apariției reacțiilor adverse și, prin urmare, nu este recomandată. De asemenea, nu este recomandată tripla combinație care constă într-un inhibitor al ECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și valsartan. Utilizarea acestor combinații trebuie să aibă loc sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Trebuie avută grijă la începerea tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă. Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Utilizarea [Denumirea produsului] la pacienții cu insuficiență cardiacă determină, de regulă, scăderea tensiunii arteriale, cu toate acestea, întreruperea tratamentului din cauza hipotensiunii arteriale simptomatice persistente nu este, de obicei, necesară cu condiția să fie respectate instrucțiunile privind dozele (vezi pct. 4.2).

La pacienții a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă), tratamentul cu inhibitori ECA a fost asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și, în cazuri rare, cu insuficiență renală acută și/sau deces. Deoarece valsartanul este un blocant al receptorilor angiotensinei II, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea [Denumirea produsului] să fie asociată cu afectarea funcției renale.

Inhibitorii ECA și blocașii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.”

Pct. 4.5 – Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La acest punct, trebuie adăugat următorul text:

„Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).”

Pct. 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

La acest punct, trebuie adăugat următorul text:

„Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.”

II. Prospect

Următorul text trebuie inclus la punctele specificate, după caz:

Pct. 1. Ce este X și pentru ce se utilizează

„X poate fi utilizat pentru a trata insuficiența cardiacă simptomatică la pacienții adulți. X este utilizat când o clasă de medicamente, numită inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (un medicament pentru tratarea insuficienței cardiace), nu poate fi utilizat sau poate fi utilizat suplimentar inhibitorilor ECA atunci când alte medicamente pentru tratarea insuficienței cardiace nu pot fi utilizate.”

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X

Nu <luați> <utilizați> X <:>

- *„dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren”*

Atenționări și precauții

**Înainte să <luați> <utilizați> X, adresați-vă medicului dumneavoastră <sau><,>
<farmacistului> <sau asistentei medicale>**

- *„dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
- un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
- aliskiren*
- *- dacă sunteți tratat cu un inhibitor al ECA împreună cu anumite alte medicamente pentru tratarea insuficienței cardiace, cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi (ARM) (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă) sau beta-blocanți (de exemplu, metoprolol).*

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electrolitilor (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi punctul „Nu <luați> <utilizați> X <:>”

X împreună cu alte medicamente

<Spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> dacă <luați> <utilizați>, <ați luat> <utilizat> recent sau s-ar putea să <luați> <utilizați> orice alte medicamente.>

„Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu <luați> <utilizați> X <:>” și „Atenționări și precauții”).

Dacă sunteți tratat cu un inhibitor al ECA împreună cu anumite alte medicamente pentru tratarea insuficienței cardiace, cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi (ARM) (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă) sau beta-blocanți (de exemplu, metoprolol).”

Pentru medicamentele care conțin aliskiren, se vor modifica informațiile existente privind produsul (se va introduce, înlocui sau elimina text, după cum este necesar) pentru a reflecta textul aprobat de mai jos

I. Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.3 – Contraindicații

Următoarea contraindicație trebuie să se reflecte în această secțiune:

„Administrarea concomitentă a [Denumirea produsului] cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei II este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).”

Pct. 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Următorul text trebuie să se reflecte în această secțiune:

*„Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)
La persoanele susceptibile, au fost raportate hipotensiune arterială, sincopă, accident vascular cerebral, hiperkaliemie și diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), mai ales când au fost combinate medicamente care afectează acest sistem (vezi pct. 5.1). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA, prin concomitență a aliskirenului cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei II. Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.”*

Pct. 4.5 – Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La acest punct, trebuie adăugat următorul text:

„Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).”

II. Prospect

Următorul text trebuie inclus la punctele specificate:

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X

Nu <luați> <utilizați> X <:>

- *„dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și sunteți tratați cu oricare dintre clasele următoare de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
- un inhibitor al ECA, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril*

sau

- un blocant al receptorilor angiotensinei II, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan etc."

Atenționări și precauții

**Înainte să <luați> <utilizați> X, adresați-vă medicului dumneavoastră <sau><,>
<farmacistului> <sau asistentei medicale>**

- „dacă luați oricare dintre următoarele clase de medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
- un inhibitor al ECA, cum sunt enalapril, lisinopril, ramipril
sau
- un blocant al receptorilor angiotensinei II, cum sunt valsartan, telmisartan, irbesartan

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu <luați> <utilizați> X <:>”

X împreună cu alte medicamente

„Dacă luați un blocant al receptorilor angiotensinei II (BRA) sau un inhibitor al ECA (vezi și informațiile de la punctele „Nu <luați> <utilizați> X <:>” și „Atenționări și precauții”).”