

Anexo I

Conclusiones científicas, motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización y explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Conclusiones científicas y explicación pormenorizada de los motivos científicos de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

1 – Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El sistema renina-angiotensina (SRA) es un sistema hormonal que regula la presión arterial y el balance hídrico. Los agentes que actúan sobre el SRA bloquean las diferentes fases del sistema renina-angiotensina, reduciendo la presión arterial; su uso para el tratamiento de la hipertensión y sus complicaciones (incluido el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva y la insuficiencia renal crónica) se recomienda en muchos protocolos clínicos actuales. Entre los agentes que actúan sobre el SRA destacan los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), como el benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril y zofenopril, los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), como el candesartán, telmisartán, valsartán, irbesartán, eprosartán, olmesartán, losartán y azilsartán y los inhibidores directos de la renina, como el aliskireno.

El concepto de bloqueo dual del SRA a través del uso combinado de varios agentes que actúan sobre el SRA surgió a finales de la década de 1990; se basó en un modelo experimental en el que se establecía la hipótesis de que el uso combinado de un ARA, un inhibidor de la ECA o el aliskireno permitía un bloqueo más completo del SRA, lo que, a su vez, se traduciría en un mejor control de la presión arterial y efectos nefroprotectores y cardioprotectores. Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevos datos que han suscitado dudas sobre la eficacia y han identificado problemas de seguridad en el tratamiento de bloqueo dual del SRA a través del uso de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno. En concreto, la publicación de un metanálisis de Makani et al¹, con más de 68 000 pacientes, suscitó la preocupación respecto a que la combinación de varios agentes activos sobre el SRA pudiera estar asociada a un aumento del riesgo de hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal, en comparación con el uso de un solo agente. Asimismo, en el metanálisis se indicaba que, en cuanto a la reducción de la mortalidad global, los beneficios del uso de varios agentes activos sobre el SRA no parecen ser superiores a los del uso de un solo agente. Se observó que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ya había llevado a cabo una revisión² de acuerdo con el Artículo 20 de la Normativa (EC) nº 726/2004 para medicamentos con aliskireno, en la que se concluyó que estos productos debían contraindicarse en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a grave a los que se administraran inhibidores de la ECA o ARA.

Tras valorar las nuevas evidencias disponibles en la bibliografía científica y dada la gravedad de los problemas de seguridad identificados, el 17 de abril de 2013, la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, Agencia Italiana del Medicamento) decidió iniciar una revisión de acuerdo con el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/EC del Consejo, remitiendo la cuestión al Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) y solicitando a este organismo que emitiera una recomendación sobre la relación riesgo/beneficio del tratamiento de bloqueo dual del SRA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno y determinara si se deberían tomar medidas regulatorias en las autorizaciones de comercialización de los productos incluidos en dicho procedimiento.

El PRAC realizó una revisión de la totalidad de los datos disponibles, incluidos ensayos clínicos, metanálisis y publicaciones, las respuestas del TAC y el informe del Grupo de asesoramiento científico sobre problemas cardiovasculares (GAC PCV). El PRAC dictaminó que las considerables evidencias obtenidas en los metanálisis y ensayos clínicos a gran escala demostraban concluyentemente que el tratamiento de bloqueo

¹Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

²European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines, 17/02/2012,

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

dual del SRA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno se asociaba a un mayor riesgo de acontecimientos adversos, como hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal, que la monoterapia, en especial en pacientes con nefropatía diabética. Esto es especialmente preocupante, ya que dichos pacientes y los pacientes con insuficiencia renal ya son especialmente propensos a la hiperpotasemia.

El PRAC consideró que los datos de eficacia disponibles indican que el tratamiento de bloqueo dual del SRA no proporciona beneficios significativos a la población general de pacientes, aunque algunos datos indican que podría beneficiar a algunas subpoblaciones de pacientes específicas. En concreto, varios ensayos en pacientes con insuficiencia cardíaca han demostrado que la inclusión de un segundo agente activo sobre el SRA puede reducir los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca en pacientes con este trastorno, lo que se considera un criterio de valoración clínicamente significativo. Por lo tanto, el PRAC concluyó que el tratamiento de bloqueo dual del SRA no debe utilizarse sistemáticamente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y no es aconsejable para la población general, aunque podría ser beneficioso para determinados pacientes sintomáticos mientras reciben monoterapia o que no pueden recurrir a tratamientos alternativos, lo que podría incluir a pacientes con nefropatía diabética. El tratamiento solo debería llevarse a cabo bajo supervisión especializada y sujeto a un control estrecho y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Según el PRAC, los datos disponibles globalmente indican claramente que las preocupaciones identificadas en relación con la seguridad y la falta de eficacia constituyen un efecto de clase y, como consecuencia, las conclusiones de la revisión se aplican a todos los principios activos incluidos en el procedimiento.

El PRAC dictaminó que los problemas identificados durante este procedimiento en relación con la seguridad y falta de eficacia del tratamiento de bloqueo dual del SRA se podrían solucionar adecuadamente por medio de cambios en la información sobre el producto, sin necesidad de otras medidas de minimización del riesgo. Por lo tanto, el PRAC concluyó que la información sobre el producto de todos los agentes que actúan sobre el SRA se debería revisar con el fin de reflejar los riesgos identificados y proporcionar directrices tanto a médicos como a pacientes. Se introdujo una advertencia para indicar que no se recomienda el tratamiento de bloqueo dual del SRA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno y, de considerarse absolutamente necesario, solo se debe llevar a cabo bajo supervisión especializada y sujeto a un control estrecho y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No obstante, el PRAC especificó claramente, de acuerdo con los datos de los estudios ONTARGET³ y VA NEPHRON-D⁴, que los inhibidores de la ECA y los ARA no deben utilizarse simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética. El PRAC también dictaminó que los datos adicionales revisados confirmaron la contraindicación basada en los datos del estudio ALTITUDE⁵, en el que se analizó el uso simultáneo de inhibidores de la ECA o ARA con fármacos con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m²) y que esta contraindicación también debería incorporarse a la información sobre el producto de los ARA y los inhibidores de la ECA. En lo que respecta a los productos con candesartán y valsartán, también autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, se acordó la inclusión de información adicional para reflejar el hecho de que el tratamiento de bloqueo dual del SRA combinado con inhibidores de la ECA puede ser beneficioso en determinados pacientes que no pueden recibir otro tratamiento para la insuficiencia cardíaca, siempre y cuando se utilicen bajo supervisión de un especialista y sujetos a un control frecuente y estrecho de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

³Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

⁴Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

⁵Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints

Conclusión general

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los agentes que actúan sobre el SRA sigue siendo favorable, incluso en el contexto del tratamiento de bloqueo dual del SRA, sujeto a las revisiones acordadas en la información sobre el producto.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que

- El PRAC evaluó el procedimiento realizado de conformidad con el Artículo 31 de la directiva 2001/83/EC iniciado en Italia tras la aparición de nuevas evidencias sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de bloqueo dual del SRA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno, para determinar si se deberían tomar medidas regulatorias sobre las autorizaciones de comercialización de los productos incluidos en dicho procedimiento;
- El PRAC realizó una revisión de la totalidad de los datos disponibles, incluidos ensayos clínicos, metanálisis y publicaciones, las respuestas del TAC y el informe del Grupo de asesoramiento científico sobre problemas cardiovasculares;
- El PRAC dictaminó que las considerables evidencias obtenidas, en especial en los ensayos ONTARGET, ALTITUDE y VA NEPHRON-D demostraban concluyentemente que el tratamiento de bloqueo dual del RSA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno está asociado a un mayor riesgo de acontecimientos adversos, como hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal, que la monoterapia;
- El PRAC consideró que los datos de eficacia disponibles indican que el tratamiento de bloqueo dual del SRA no proporciona beneficios significativos a la población general de pacientes, aunque este tratamiento podría beneficiar a algunas subpoblaciones de pacientes específicas, siempre y cuando se lleve a cabo bajo supervisión especializada y sujeto a un control estrecho y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
- Según el dictamen del PRAC, los problemas identificados en relación con la seguridad y la falta de eficacia del tratamiento de bloqueo dual del SRA constituyen un efecto de clase y las conclusiones de la revisión se aplican, por lo tanto, a todos los principios activos incluidos en el procedimiento.
- El PRAC dictaminó que los problemas identificados con respecto a la seguridad y falta de eficacia del tratamiento de bloqueo dual del SRA se pueden solucionar adecuadamente por medio de cambios en la información del producto, sin necesidad de medidas adicionales de minimización del riesgo.

Como consecuencia, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los agentes que actúan sobre el SRA sigue siendo favorable, siempre y cuando la información sobre el producto correspondiente se revise para reflejar las preocupaciones asociadas al tratamiento de bloqueo dual del SRA. Tras haber considerado la cuestión, el PRAC recomendó la modificación de las autorizaciones de comercialización en lo que respecta a los agentes que actúan sobre el SRA.

2 – Explicación pormenorizada de las bases científicas de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas y los motivos generales para la recomendación. Sin embargo, el CHMP consideró que eran necesarios ciertos cambios menores en el texto propuesto para el Resumen de las Características del Producto. Se realizaron cambios en la indicación para insuficiencia cardíaca de la sección 4.4 (productos con candesartán) y en las secciones 4.2 y 4.4 (productos que contienen valsartán), con el fin de armonizar el redactado para ambos principios activos. Además, se llevaron a cabo varios cambios tipográficos y modificaciones relacionadas con el control de la calidad de los documentos. En concreto, las declaraciones sobre contraindicaciones recomendadas por el PRAC se eliminaron de las secciones 5.1 (donde se habían propuesto) y de la sección 4.4 correspondiente al aliskireno, ya que se habían incluido previamente en la sección 4.3 y, como consecuencia, se consideraron redundantes. Se llevaron a cabo los cambios correspondientes, en los puntos relevantes, de la información sobre el producto aprobada actualmente.

Dictamen del CHMP

El CHMP, tras haber considerado la recomendación del PRAC, coincide con las conclusiones científicas globales de la PRAC y dictamina que las autorizaciones de comercialización de los agentes que actúan sobre el SRA se deben modificar.

Anexo II

Modificaciones a las secciones pertinentes de la ficha técnica y el prospecto

Para los medicamentos que contienen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril y zofenopril, la información existente del producto se debe modificar (por inserción, reemplazo o eliminación de texto, según corresponda) a fin de que refleje la redacción acordada en los términos que aparecen a continuación

I. Ficha técnica

Sección 4.1 – Indicaciones terapéuticas

Para todos los IECA en cuya sección 4.1 se recoja que se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes antihipertensivos, se debe añadir la siguiente referencia cruzada: "(ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)".

Sección 4.2 – Posología y forma de administración

Para todos los IECA en cuya sección 4.2 c se recoja que se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes antihipertensivos, se debe añadir la siguiente referencia cruzada: "(ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)".

Sección 4.3 – Contraindicaciones

En esta sección se debe añadir la siguiente contraindicación:

"El uso concomitante de [Nombre del medicamento] con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1)."

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

En esta sección se debe incorporar el siguiente texto:

"Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética."

Sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En esta sección se debe añadir el siguiente texto:

“Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).”

Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas

En esta sección se debe añadir el siguiente texto:

“Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.”

II. Prospecto

Se debe incluir el siguiente texto en las secciones especificadas:

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar> <usar> X

No <tome> <use> X <:>

- *“si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren”*

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico <o> <,> <farmacéutico> <o enfermero> antes de empezar a <tomar> <usar> X

- *“si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
- un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como “sartanes” - por ejemplo, valsartán, telmisartán, irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
- aliskiren*

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado “No <tome> <use> X”.

Toma de X con otros medicamentos

<Informe a su <médico> <o> <farmacéutico> si está<tomando> <utilizando>, ha<tomado> <utilizado> recientemente o podría tener que <tomar> <utilizar> cualquier otro medicamento.>

“Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No <tome> <use> X” y “Advertencias y precauciones”)”

Para los medicamentos que contienen los antagonistas de los receptores de angiotensina II azilsartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán y telmisartán, la información existente del producto se debe modificar (por inserción, reemplazo o eliminación de texto, según corresponda) a fin de que refleje la redacción acordada en los términos que aparecen a continuación

I. Ficha técnica

Sección 4.1 – Indicaciones terapéuticas

Para los antagonistas de los receptores de angiotensina II en cuya sección 4.1 se recoja que se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes antihipertensivos, se debe añadir la siguiente referencia cruzada: "(ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)".

Sección 4.2 – Posología y forma de administración

Para los antagonistas de los receptores de angiotensina II en cuya sección 4.2 se recoja que se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes antihipertensivos, se debe añadir la siguiente referencia cruzada: "(ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)".

Sección 4.3 – Contraindicaciones

En esta sección se debe añadir la siguiente contraindicación:

"El uso concomitante de [Nombre del medicamento] con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1)."

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

En esta sección se debe incorporar el siguiente texto:

"Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética."

Sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En esta sección se debe añadir el siguiente texto:

“Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).”

Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas

En esta sección se debe añadir el siguiente texto (para los medicamentos con telmisartán que ya tienen un texto extenso sobre el estudio ONTARGET en la sección 5.1, se deberá agregar lo siguiente al texto ya existente, que debe mantenerse):

“Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.”

II. Prospecto

Se debe incluir el siguiente texto en las secciones especificadas:

Prospecto, Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar> <usar> X

No <tome> <use> X <:>

- *“si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren”*

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico <o> <, > <farmacéutico> <o enfermero> antes de empezar a <tomar> <usar> X

- *“si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
- un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
- aliskiren*

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado “No <tome> <use> X”.

Toma de X con otros medicamentos

<Informe a su <médico> <o> <farmacéutico> si está<tomando> <utilizando>, ha< tomado> <utilizado> recientemente o podría tener que <tomar> <utilizar> cualquier otro medicamento.>

“Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No <tome> <use> X” y “Advertencias y precauciones”)”

Para los medicamentos que contienen candesartán, la información existente del producto deberá enmendarse (por inserción, reemplazo o eliminación de texto, según corresponda) a fin de que refleje la redacción acordada en los términos que aparecen a continuación

I. Ficha técnica

Sección 4.1 – Indicaciones terapéuticas

Para los medicamentos con candesartán en cuya sección 4.1 se recoja que se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes antihipertensivos, se debe añadir la siguiente referencia cruzada: "*(ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)*".

Además, se debe revisar la indicación existente sobre insuficiencia cardíaca en los siguientes términos:

"Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$) cuando no se toleran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o como terapia adicional a los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ver secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1)."

Sección 4.2 – Posología y forma de administración

Se debe añadir la siguiente referencia cruzada a la sección "Posología en hipertensión": "*(ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)*".

Se debe añadir el siguiente texto en la sección "Posología en insuficiencia cardíaca":

"[Nombre del producto] se puede administrar junto con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, incluidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, diuréticos y digital, o una combinación de estos medicamentos. [Nombre del producto] se puede administrar de forma conjunta con un IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática a pesar del tratamiento óptimo, cuando el paciente no tolera los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. No se recomienda la combinación de un IECA, un diurético ahorrador de potasio y [Nombre del producto], y solamente se debe considerar tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos potenciales (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1)."

Sección 4.3 – Contraindicaciones

En esta sección se debe añadir la siguiente contraindicación:

"El uso concomitante de [Nombre del medicamento] con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1)."

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

En esta sección se debe incorporar el siguiente texto:

"Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética."

Se debe incorporar el siguiente texto en la sección "Insuficiencia cardíaca":

"Tratamiento concomitante con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina en insuficiencia cardíaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza [Nombre del producto] en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y candesartán. El uso de estas combinaciones se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética."

Sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En esta sección se debe añadir el siguiente texto:

"Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1)."

Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas

En esta sección se debe añadir el siguiente texto:

"Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy

in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana.

VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo."

II. Prospecto

Se deberá incluir el siguiente texto en las secciones especificadas:

Sección 1. Qué es X y para qué se utiliza

"X se puede utilizar para el tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca con función reducida del músculo cardíaco cuando no es posible usar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), o añadido a los IECA cuando los síntomas persisten a pesar del tratamiento y no es posible utilizar antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM). (Los IECA y los ARM son medicamentos que se usan para tratar la insuficiencia cardíaca)."

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar> <usar> X

No <tome> <use> X <:>

- *"si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskiren"*

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico <o> <, > <farmacéutico> <o enfermero> antes de empezar a <tomar> <usar> X

- *"si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):*

- un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
- aliskiren

- si está tomando un IECA junto con un medicamento perteneciente a la clase de fármacos denominada antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM). Estos medicamentos son para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (ver "Toma de X con otros medicamentos").

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado "No <tome> <use> X".

Toma de X con otros medicamentos

<Informe a su <médico> <o> <farmacéutico> si está<tomando> <utilizando>, ha< tomado> <utilizado> recientemente o podría tener que <tomar> <utilizar> cualquier otro medicamento.>

"Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

- Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados "No <tome> <use> X" y "Advertencias y precauciones")

- Si le están tratando con un IECA junto con otros medicamentos específicos para el tratamiento de su insuficiencia cardíaca, conocidos como antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, espironolactona, eplerenona)."

Para los medicamentos que contienen valsartán, la información existente del producto deberá enmendarse (por inserción, reemplazo o eliminación de texto, según corresponda) a fin de que refleje la redacción acordada en los términos que aparecen a continuación

I. Ficha técnica

Sección 4.1 – Indicaciones terapéuticas

Para los medicamentos con valsartán en cuya sección 4.1 se recoja que pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes antihipertensivos, se deberá añadir la siguiente referencia cruzada: "*(ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)*".

Además, para los productos autorizados en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, deberá revisarse la indicación existente sobre insuficiencia cardíaca en los siguientes términos:

"Insuficiencia cardíaca

Tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia cardíaca sintomática cuando no se toleran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o en pacientes intolerantes a los betabloqueadores como terapia adicional a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina cuando no es posible utilizar antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ver las secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1)."

Sección 4.2 – Posología y forma de administración

Para los medicamentos con valsartán en cuya sección 4.2 se recoja que pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes antihipertensivos, se deberá añadir la siguiente referencia cruzada: "*(ver las secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)*".

Además, para los productos autorizados en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, se deberá añadir el siguiente texto en la sección "*Insuficiencia cardíaca*":

Valsartán puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no se recomienda la combinación triple de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, valsartán y un betabloqueador o un diurético ahorrador de potasio (ver las secciones 4.4 y 5.1). La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca siempre deberá incluir una evaluación de la función renal."

Sección 4.3 – Contraindicaciones

En esta sección deberá añadirse la siguiente contraindicación:

"El uso concomitante de [Nombre del medicamento] con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones 4.5 y 5.1)."

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

En esta sección deberá incorporarse el siguiente texto:

"Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética."

Además, para los productos autorizados en el tratamiento de insuficiencia cardiaca, se deberá incorporar el siguiente texto en la sección "Insuficiencia cardiaca":

"Insuficiencia cardiaca

El riesgo de reacciones adversas, en especial hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), puede aumentar cuando se utiliza [Nombre del producto] en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la combinación triple de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un betabloqueador y [Nombre del producto] no ha demostrado ningún beneficio clínico (ver sección 5.1). Esta combinación aparentemente aumenta el riesgo de acontecimientos adversos, y en consecuencia no se recomienda. Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y valsartán. El uso de estas combinaciones deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y deberá estar sujeto a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Se deberán tomar precauciones al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca siempre deberá incluir una evaluación de la función renal (ver sección 4.2).

El uso de [Nombre del producto] en pacientes con insuficiencia cardiaca habitualmente provoca una cierta disminución de la presión arterial, pero por lo general no es necesario interrumpir el tratamiento por hipotensión sintomática continua a condición de que se sigan las instrucciones de dosificación (ver sección 4.2).

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha sido asociado con oliguria y/o azotemia progresiva, y en casos raros, con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Como el valsartán es un

antagonista de los receptores de angiotensina II, no puede excluirse que el uso de [Nombre del producto] pueda asociarse a un deterioro de la función renal.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética."

Sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En esta sección deberá añadirse el siguiente texto:

"Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1)."

Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas

En esta sección deberá añadirse el siguiente texto:

"Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo."

II. Prospecto

Deberá incluirse el siguiente texto en las secciones especificadas según corresponda:

Sección 1. Qué es X y para qué se utiliza

"X puede utilizarse para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes adultos. X se utiliza cuando no es posible usar un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (una medicación para tratar la insuficiencia cardíaca), o puede utilizarse añadido a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina cuando no es posible utilizar otros medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca."

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar> <usar> X

No <tome> <use> X <:>

- *"si tiene diabetes o insuficiencia renal y se lo está tratando con un medicamento para reducir la presión arterial que contiene aliskiren"*

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico <o> <, > <farmacéutico> <o enfermero> antes de empezar a <tomar> <usar> X

- *"si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la hipertensión (presión arterial alta):
- un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
- aliskiren*
- *- si se lo está tratando con un IECA junto con otros medicamentos específicos para el tratamiento de su insuficiencia cardíaca, conocidos como antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, espironolactona, eplerenona) o betabloqueadores (por ejemplo, metoprolol).*

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos (por ejemplo, potasio) en la sangre a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado "No <tome> <use> X".

Toma de X con otros medicamentos

<Informe a su <médico> <o> <farmacéutico> si está<tomando> <utilizando>, ha<tomado> <utilizado> recientemente o podría tener que <tomar> <utilizar> cualquier otro medicamento.>

"Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

Si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados "No <tome> <use> X" y "Advertencias y precauciones")"

Si se lo está tratando con un IECA junto con otros medicamentos específicos para el tratamiento de su insuficiencia cardíaca, conocidos como antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, espironolactona, eplerenona) o betabloqueadores (por ejemplo, metoprolol)."

Para los medicamentos que contienen aliskiren, la información existente del producto deberá enmendarse (por inserción, reemplazo o eliminación de texto, según corresponda) a fin de que refleje la redacción acordada en los términos que aparecen a continuación

I. Ficha técnica

Sección 4.3 – Contraindicaciones

En esta sección deberá reflejarse la siguiente contraindicación:

"El uso concomitante de [Nombre del medicamento] con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1)."

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

En esta sección deberá reflejarse el siguiente texto:

"Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Se ha notificado hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente al combinar medicamentos que afectan este sistema (ver sección 5.1). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la combinación de aliskiren con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial."

Sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En esta sección deberá añadirse el siguiente texto:

"Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, ictus, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.1)."

II. Prospecto

Deberá incluirse el siguiente texto en las secciones especificadas:

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar> <usar> X

No <tome> <use> X <:>

- *“si tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y se lo está tratando con una de las siguientes clases de medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión (presión arterial alta):*
 - *un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como enalapril, lisinopril, ramipril*
 - o*
 - *un antagonista de los receptores de angiotensina II, como valsartán, telmisartán, irbesartán”*

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico <o> <, > <farmacéutico> <o enfermero> antes de empezar a <tomar> <usar> X

- *“si está tomando alguna de las siguientes clases de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión (presión arterial alta):*
 - *un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como enalapril, lisinopril, ramipril*
 - o*
 - *un antagonista de los receptores de angiotensina II, como valsartán, telmisartán, irbesartán.*

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos (por ejemplo, potasio) en la sangre a intervalos regulares.

Véase también la información bajo el encabezado “No <tome> <use> X”.

Toma de X con otros medicamentos

“Si está tomando un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ver también la información bajo los encabezados “No <tome> <use> X” y “Advertencias y precauciones”)”