

Dodatak I

Znanstveni zaključci, razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet i detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Znanstveni zaključci i detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

1 – Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Renin-angiotenski sustav (RAS) je hormonski sustav koji regulira omjer krvnog tlaka i tekućine. Lijekovi koji djeluju na RAS djeluju blokirajući različite faze renin-angiotenskog sustava snižavajući krvni tlak, te se u mnogim aktualnim kliničkim smjernicama preporuča njihova primjena za liječenje hipertenzije i komplikacija iste (uključujući akutni infarkt miokarda, kongestivna dekompenzacija srca i kroničnu bolest bubrega). Lijekovi koji djeluju na RAS uključuju inhibitore enzima, koji konvertiraju angiotenzin (inhibitore ACE-a) poput benazeprila, kaptoprila, cilazaprila, delaprila, enalaprila, fosinoprila, imidaprila, lisinoprila, moeksiprila, perindoprila, kvinaprila, ramiprila, spiraprial, trandolaprila i zofenoprila), blokatore receptora angiotenzina (ARB-ovi) poput kandesartana, telmisartana, valsartana, irbesartana, eprosartana, olmesartana, losartana i azilsartana, te izravne inhibitori renina, poput aliskirena.

Koncept dualne RAS inhibicije putem kombinirane primjene nekoliko lijekova koji djeluju na RAS pojavio se u kasnim 1990.-ima na temelju eksperimentalnog modela koji se temelji na hipotezi da kombinirana primjena ARB-a, inhibitora ACE-a ili aliskirena može pružiti potpuniju inhibiciju RAS-a što bi moglo rezultirati boljom kontrolom krvnoga tlaka kao i nefroprotektivnim i kardioprotektivnim djelovanjem. No, pojavili su se novi podaci u prošlosti koji pobuđuju sumnju u djelotvornost te identificiraju razloge za zabrinutost za sigurnu primjenu povezane s dualnom terapijom inhibicije RAS-a pomoću kombinirane primjene inhibitora ACE, ARB-ova ili aliskirena. Posebice, objava meta analize provedene od strane Makani et al¹ koja je obuhvatila više od 68.000 bolesnika dala je povoda za zabrinutost da kombiniranje nekoliko lijekova koji djeluju na RAS može biti povezano s povišenim rizikom od hiperkalemije, preosjetljivosti i zatajenja bubrega, u usporedbi s jednokratnom primjenom jednog lijeka koji djeluje na RAS. Nadalje, meta analiza ukazuje da primjena višestrukih lijekova koji djeluju na RAS može imati više koristi od primjene jednog lijeka koji djeluje na RAS u smislu smanjivanja ukupne smrtnosti. Uočeno je da je Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP) već provelo pregled² sukladno članku 20. Uredbe (EK) br. 726/2004 za proizvode koji sadrže aliskiren te je zaključilo da ovi lijekovi trebaju biti kontraindicirani u bolesnika koji uzimaju inhibitore ACE-a ili ARB-ove i oboljeli su od dijabetes melitusa ili umjerenog do ozbiljnog oštećenja funkcije bubrega.

Uzimajući u obzir nove dostupne dokaze iz znanstvene literature i ozbiljnost identificiranih razloga za zabrinutost za sigurnu primjenu, Talijanska agencija za lijekove (AIFA) odlučila je pokrenuti pregled sukladno članku 31. Direktive Vijeća 2001/83/EZ dana 17. travnja 2013., upućujući predmet Povjerenstvu za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) i tražeći od PRAC-a da izda preporuku o omjeru koristi i rizika dualne terapije inhibicije RAS-a putem kombinirane primjene inhibitora ACE-a, ARB-ova ili aliskirena, te je li potrebno poduzeti bilo kakve regulatorne mjere u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet lijeka uključenog u ovaj postupak.

PRAC je pregledao ukupnost dostupnih podataka, uključujući i klinička ispitivanja, meta analizu i publikacije, odgovore nositelja odobrenja kao i izvješće Znanstvene savjetodavne grupe za kardiovaskularna pitanja (SAG CVS). PRAC je mišljenja da postoje značajni dokazi iz velikih kliničkih ispitivanja i meta analiza koje definitivno demonstriraju da je dualna terapija inhibicije RAS-a putem kombinirane primjene inhibitora ACE-a, ARB-ova ili aliskirena povezana s povišenim rizikom od nuspojava, uključujući hipotenziju, hiperkalemiju i zatajenje bubrega u usporedbi s monoterapijom,

¹ Makani 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.

² European 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

posebice u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom. Ovo je razlog za posebnu zabrinutost budući da su ovi bolesnici i bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega već posebno skloni razvijanju hiperkalemije.

PRAC je zaključio da dostupni podaci o djelotvornosti ukazuju da dualna terapija inhibicije RAS-a ne pruža dovoljno značajnu korist kod opće populacije bolesnika, iako postoje dokazi koji ukazuju da određene odabrane podpopulacije bolesnika mogu imati koristi od ove dualne terapije inhibicije RAS-a. Posebice, niz ispitivanja provedenih kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom pokazala su da dodavanje drugog lijeka koji djeluje na RAS može smanjiti stopu prijema u bolnicu uslijed srčane insuficijencije u bolesnika sa srčanom insuficijencijom, što se smatra značajnom kliničkom završnom točkom. Stoga je PRAC zaključio da se dualna terapija inhibicije RAS-a mora rutinski koristiti za liječenje srčane insuficijencije i ne preporuča se u opće populacije iako su koristi uočljive kod pojedinih bolesnika, koji ostaju simptomatski prilikom primanja monoterapije ili koji ne mogu na drugi način koristiti alternativne terapije, uključujući potencijalne bolesnike s dijabetičkom nefropatijom. Liječenje mora nastupiti samo pod specijalističkim nadzorom i predmetom je učestalog praćenja funkcije bubrega, elektrolita i krvnoga tlaka.

PRAC je zaključio da cjelokupni dostupni podaci pružaju značajne naznake da zabrinutosti identificirane u vezi sa sigurnošću i nedostatkom učinkovitosti su djelovanje klase te se stoga smatra da se zaključci u pregledu primjenjuju na sve djelatne tvari uključene u postupak.

PRAC je mišljenja da se zabrinutostima identificiranima tijekom ovog postupka u vezi sa sigurnošću te nedostatkom djelotvornosti dualne terapije inhibicije RAS-a može primjereno upravljati izmjenom informacija o proizvodu, bez potrebe dodatnih mjera za smanjivanje rizika. Stoga je PRAC zaključio da se informacije o proizvodu svih lijekova koji djeluju na RAS trebaju pregledati kako bi se prikazali identificirani rizici i pružile smjernice propisivačima i bolesnicima. Uvršteno je upozorenje kako bi se navelo da se ne preporuča dualna terapija inhibicije RAS-a kombiniranom primjenom inhibitora ACE-a, ARB-ova ili aliskirena, te, samo ako je apsolutno neophodno, treba nastupiti uz nadzor specijalista i predmetom je čestog pažljivog praćenja funkcije bubrega, elektrolita i krvnoga tlaka. No, PRAC je jasno naveo na temelju podataka dostupnih iz ispitivanja ONTARGET³ i VA NEPHRON-D⁴ da se inhibitori ACE-a i ARB-a ne smiju koristiti istovremeno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom. PRAC je također bio mišljenja da su kontraindikacije temeljene na podacima ispitivanja ALTITUDE⁵ u vezi s istovremenom primjenom inhibitora ACE-a ili ARB-ova s proizvodima koji sadrže aliskiren u bolesnika s dijabetesom melitusom ili oštećenjem bubrega (stopa glomerularne filtracije (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) potvrđenim dodatnim pregledom podataka te da se također treba uvrstiti u informacije o proizvodu za ARB-ove i inhibitore ACE-a. U slučaju proizvoda koji sadrže kandesartan i valsartan, koji su također odobreni za liječenje srčane insuficijencije, usuglašene su dodatne informacije kako bi se prikazala činjenica da dualna terapija inhibicije RAS-a u kombinaciji s inhibitorom ACE može biti od koristi u određenih bolesnika koji ne mogu koristiti druge terapije za srčanu insuficijenciju, ukoliko se iste koriste pod specijalističkim nadzorom i predmetom su čestog pažljivog praćenja funkcije jetre, elektrolita i krvnoga tlaka.

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

⁴ Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

⁵ Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints

Cjelokupan zaključak

PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji djeluju na RAS ostaje povoljan, uključujući i kontekst dualne terapije inhibicije RAS-a, što je predmetom usuglašenih revizija na informacije o proizvodu.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da

- je PRAC razmotrio postupak sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ pokrenut od strane Italije nakon pojavljivanja novog dokaza o djelotvornosti i sigurnosti dualne terapije inhibicije RAS-a putem kombinirane primjene inhibitora ACE-a, inhibitora receptora angiotenzina II ili aliskirena, kako bi se utvrdilo trebaju li se poduzeti regulatorne mjere u vezi s odobrenjima za stavljanje u promet lijeka uključenog u ovaj postupak.
- je PRAC pregledao ukupnost dostupnih podataka, uključujući i klinička ispitivanja, meta analizu i publikacije, odgovore nositelja odobrenja kao i izvješće Znanstvene savjetodavne grupe za kardiovaskularna pitanja;
- je PRAC mišljenja da postoji razmjernan dokaz, posebice iz ispitivanja ONTARGET, ALTITUDE i VA NEPHRON-D koji jednoznačno dokazuje da je dualna terapija blokade RAS-a putem kombinirane primjene inhibitora ACE-a, inhibitora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s povećanim rizikom od nuspojava, uključujući hipotenziju, hiperkalemiju i zatajenje bubrega u usporedbi s monoterapijom;
- je PRAC mišljenja da dostupni podaci o djelotvornosti ukazuju da dualna terapija inhibicije RAS-a ne pruža dovoljno značajnu korist kod opće populacije bolesnika, iako postoje dokazi koji ukazuju da određene odabrane podpopulacije bolesnika mogu imati koristi od ove dualne terapije inhibicije RAS-a, samo ukoliko nastupi pod specijalističkim nadzorom i predmetom je učestalog praćenja funkcije bubrega, elektrolita i krvnoga tlaka;
- je PRAC zaključio da cjelokupni dostupni podaci pružaju značajne naznake da su zabrinutosti identificirane u vezi sa sigurnošću i nedostatkom učinkovitosti djelovanje klase te se stoga smatra da se zaključci u pregledu primjenjuju na sve djelatne tvari uključene u postupak;
- je PRAC mišljenja da se identificiranim zabrinutostima u vezi sa sigurnošću i nedostatkom dodatne djelotvornosti dualne terapije inhibicije RAS-a može primjereno upravljati promjenama u informacijama o proizvodu, bez potrebe dodatnih mjera za smanjivanje rizika.

Kao posljedicu PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji djeluju na RAS ostaje povoljan ukoliko se njihove informacije o proizvodu pregledaju kako bi se prikazale zabrinutosti povezane s dualnom terapijom inhibicije RAS-a. Razmatrajući predmet, PRAC je stoga preporučio izmjenu odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji djeluju na RAS.

2 – Detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Nakon pregleda preporuke izdane od strane PRAC-a, CHMP se suglasio sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku. No, CHMP je smatrao da su potrebne manje dodatne izmjene u tekstu koji se predlaže za Sažetak opisa svojstava lijeka. Izmjene su učinjene u indikaciji za srčanu insuficijenciju dio 4.4. za proizvode koji sadrže kandesartan i u djelu 4.2 te 4.4 za lijekove koji sadrže valsartan, kako bi se što više uskladio tekst za dvije podtvare. Nadalje, učinjen je niz tipografskih izmjena i izmjena povezanih s QRD-om. Posebice su obrisane izjave o kontraindikacijama preporučene od strane PRAC-a u dijelovima 5.1 (gdje je predloženo) i od dijela 4.4 za aliskiren, budući da je isto već predloženo u dijelu 4.3 i stoga se smatra suvišnim. Izvršene su odgovarajuće promjene, na mjestima gdje je to bilo bitno, u odnosu na trenutno odobrene informacije.

Mišljenje CHMP-a

Nakon razmatranja preporuke PRAC-a, CHMP je suglasan sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima donesenima od strane PRAC-a i mišljenja je da treba izmijeniti odobrenja za stavljanje u promet lijekove koji djeluju na RAS.

Dodatak II

Izmjene odgovarajućih dijelova Sažetka opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku

Za lijekove koji sadrže inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lizinopril, moeksipril, perindopril, kvinapril, ramipril, spirapril, trandolapril i zofenopril, postojeće informacije o lijeku se trebaju izmijeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) da odražavaju dogovoreni tekst kao što je predviđeno u nastavku

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Za sve ACE inhibitore s tekstom u dijelu 4.1 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)".

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

Za sve ACE inhibitore s tekstom u dijelu 4.2 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)".

Dio 4.3 – Kontraindikacije

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju:

"Istodobna primjena [naziv lijeka] s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)."

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U ovaj dio potrebno je uklopiti sljedeći tekst:

"Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom."

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i

smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).”

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

“Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.”

II. Uputa o lijeku

U navedene dijelove potrebno je uključiti sljedeći tekst:

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X <:>

- "ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren”

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X

- *“ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
- blokator angiotenzin II receptora (ARB) (nazivaju se i sartanima – primjerice valsartan, telmisartan, irbesartan), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
- aliskiren”*

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X”

Drugi lijekovi i X

Obavijestite svog <liječnika> <ili> <ljekarnika> ako <uzimate> <primjenjujete>, ili ste nedavno <uzeli> <primijenili> ili biste mogli <uzeti> <primijeniti> bilo koje druge lijekove.

“Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate neki blokator angiotenzin II receptora (ARB) ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X” i “Upozorenja i mjere opreza”).”

Za lijekove koji sadrže blokatore angiotenzin II receptora azilsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan i telmisartan, postojeće informacije o lijeku se trebaju izmijeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) da odražavaju dogovoreni tekst kao što je predviđeno u nastavku

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Za blokatore angiotenzin II receptora s tekstom u dijelu 4.1 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "*(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)*".

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

Za blokatore angiotenzin II receptora s tekstom u dijelu 4.2 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "*(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)*".

Dio 4.3 – Kontraindikacije

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju:

"Istodobna primjena [naziv lijeka] s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)."

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U ovaj dio potrebno je uklopiti sljedeći tekst:

"Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom."

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i

smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)."

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst (za lijekove koji sadrže telmisartan, koji već imaju opsežan tekst o ispitivanju ONTARGET u dijelu 5.1, potrebno je dodati sljedeći tekst uz postojeći tekst, koji je potrebno zadržati):

"Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo."

II. Uputa o lijeku

U navedene dijelove potrebno je uključiti sljedeći tekst:

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X <:>

- *"ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren"*

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X

- *“ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
- ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
- aliskiren*

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom "Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X"

Drugi lijekovi i X

Obavijestite svog <liječnika> <ili> <ljekarnika> ako <uzimate> <primjenjujete>, ili ste nedavno <uzeli> <primijenili> ili biste mogli <uzeti> <primijeniti> bilo koje druge lijekove.

"Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima "Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X" i "Upozorenja i mjere opreza").

Za lijekove koji sadrže kandesartan postojeće informacije o lijeku se trebaju izmjeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) da odražavaju dogovoreni tekst kao što je predviđeno u nastavku

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Za lijekove koji sadrže kandesartan s tekstem u dijelu 4.1 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "*(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)*".

Osim toga, postojeću indikaciju zatajenja srca potrebno je revidirati kako slijedi:

"Liječenje odraslih bolesnika sa zatajenjem srca i oštećenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija lijeve klijetke $\leq 40\%$) kada se ACE inhibitori ne podnose ili kao dodatak uz ACE inhibitore u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, usprkos optimalnoj terapiji, kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne podnose (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1)".

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

U dio "Doziranje kod hipertenzije" potrebno je dodati sljedeću referencu: "*(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)*".

Sljedeći tekst potrebno je dodati u dio "Doziranje kod zatajenja srca":

"[Naziv lijeka] se može primjenjivati s drugim terapijama za zatajenje srca, što uključuje ACE inhibitore, beta-blokatore, diuretike i digitalis ili kombinaciju tih lijekova. [Naziv lijeka] se može primjenjivati istodobno s ACE inhibitorom u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca usprkos optimalnoj standardnoj terapiji za zatajenje srca kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne podnose. Kombinacija ACE inhibitora, diuretika koji štede kalij i [naziv lijeka] ne preporučuje se i smije se uzeti u obzir samo nakon pažljive procjene potencijalnih koristi i rizika (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1)."

Dio 4.3 – Kontraindikacije

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju:

"Istodobna primjena [naziv lijeka] s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)."

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza

U ovaj dio potrebno je uklopiti sljedeći tekst:

*"Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje*

bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom."

Tekst u nastavku potrebno je uklopiti u dio "Zatajenje srca":

"Istodobna terapija ACE inhibitorom kod zatajenja srca

Rizik od nuspojava, osobito hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega), može se povećati kada se [naziv lijeka] primjenjuje u kombinaciji s ACE inhibitorom. Trostruka kombinacija ACE inhibitora, antagonista mineralokortikoidnog receptora i kandesartana također nije preporučljiva. Primjena ovih kombinacija treba biti pod nadzorom specijalista i uz učestalo pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom."

Dio 4.5 – Interakcije s drugm lijekovima i drugi oblici interakcija

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)."

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo."

II. Uputa o lijeku

U navedene dijelove potrebno je uključiti sljedeći tekst:

Dio 1. Što je X i za što se koristi

"X se može koristiti za liječenje odraslih osoba sa zatajenjem srca i smanjenom funkcijom srčanog mišića kada se inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) ne mogu koristiti ili uz ACE inhibitore kada simptomi ustraju usprkos liječenju a ne mogu se koristiti antagonisti mineralokortikoidnog receptora (MRA). (ACE inhibitori i MRA-ovi su lijekovi koji se koriste za liječenje zatajenja srca)."

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X <:>

- "ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren"

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X

- "ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren
- ako uzimate ACE inhibitor zajedno s lijekom koji pripada skupini lijekova poznatih pod nazivom antagonisti mineralokortikoidnog receptora (MRA). Ti su lijekovi namijenjeni liječenju zatajenja srca (vidjeti "Drugi lijekovi i X")."

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom "Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X"

Drugi lijekovi i X

Obavijestite svog <liječnika> <ili> <ljekarnika> ako <uzimate> <primjenjujete>, ili ste nedavno <uzeli> <primijenili> ili biste mogli <uzeti> <primijeniti> bilo koje druge lijekove.

"Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

- Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima "Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X" i "Upozorenja i mjere opreza")

- Ako se liječite ACE inhibitorom zajedno s određenim drugim lijekovima za liječenje zatajenja srca, koji su poznati kao antagonisti mineralokortikoidnog receptora (MRA) (primjerice spironolakton, eplerenon)."

Za lijekove koji sadrže valsartan, postojeće informacije o lijeku se trebaju izmjeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) da odražavaju dogovoreni tekst kao što je predviđeno u nastavku

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 – Terapijske indikacije

Za lijekove koji sadrže valsartan s tekstom u dijelu 4.1 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "*(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)*".

Osim toga, za lijekove koji su odobreni za liječenje zatajenja srca postojeću indikaciju zatajenja srca potrebno je revidirati kako slijedi:

"Zatajenje srca

Liječenje odraslih bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca kada se ACE inhibitori ne podnose ili u bolesnika s intolerancijom na beta blokatore kao dodatna terapija uz ACE inhibitore kada se antagonisti mineralokortikoidnog receptora ne mogu koristiti (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1)."

Dio 4.2 – Doziranje i način primjene

Za lijekove koji sadrže valsartan s tekstom u dijelu 4.2 u kojem se navodi da se mogu primjenjivati sami ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je dodati sljedeću referencu: "*(vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1)*".

Osim toga, za lijekove koji su odobreni za liječenje zatajenja srca, tekst u nastavku je potrebno dodati u dio "*Zatajenje srca*":

Valsartan se može primjenjivati s drugim terapijama za zatajenje srca. Međutim, trostruka kombinacija ACE inhibitora, valsartana i beta blokatora ili diuretika koji štedi kalij se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Ocjenjivanje stanja bolesnika sa zatajenjem srca uvijek mora uključivati procjenu bubrežne funkcije."

Dio 4.3 – Kontraindikacije

U ovom dijelu potrebno je dodati sljedeću kontraindikaciju:

"Istodobna primjena [naziv lijeka] s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)."

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza

U ovaj dio potrebno je uklopiti sljedeći tekst:

"Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje

bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.”

Osim toga, za lijekove koji su odobreni za liječenje zatajenja srca, tekst u nastavku je potrebno dodati u dio "Zatajenje srca":

"Zatajenje srca

Rizik od nuspojava, naročito hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), može se povećati kada se [Naziv lijeka] koristi u kombinaciji s ACE inhibitorom. U bolesnika sa zatajenjem srca, trostruka kombinacija ACE inhibitora, beta blokatora i [naziv lijeka] nije pokazala nikakvu kliničku korist (vidjeti dio 5.1). Ova kombinacija čini se povećava rizik od štetnih događaja i stoga se ne preporučuje. Trostruka kombinacija ACE inhibitora, antagonista mineralokortikoidnih receptora i valsartana također se ne preporučuje. Korištenje tih kombinacija treba biti pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

Potreban je oprez kod započinjanja terapije u bolesnika sa zatajenjem srca. Ocjenjivanje stanja bolesnika sa zatajenjem srca uvijek mora uključivati procjenu bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Primjena [naziv proizvoda] u bolesnika sa zatajenjem srca obično ima za posljedicu određeno sniženje krvnog tlaka, ali obično nije potrebno prekinuti terapiju zbog kontinuirane simptomatske hipotenzije pod uvjetom da se slijede upute o doziranju (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika čija bubrežna funkcija može ovisiti o aktivnosti renin—angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. u bolesnika s teškim kongestivnim zatajenjem srca), liječenje ACE inhibitorima bilo je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom te u rijetkim slučajevima s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Budući da je valsartan blokator angiotenzin II receptora, ne može se isključiti da primjena [naziv lijeka] može biti povezana s oštećenjem bubrežne funkcije.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.”

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)."

Dio 5.1 – Farmakodinamička svojstva

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

“Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.”

II. Uputa o lijeku

U navedene dijelove potrebno je uključiti sljedeći tekst gdje je primjenjivo:

Dio 1. Što je X i za što se koristi

“X se može koristiti za liječenje simptomatskog zatajenja srca u odraslih bolesnika. X se koristi kada se skupina lijekova pod nazivom inhibitori angiotenzinkonvertirajućeg enzima (ACE) (lijek za liječenje zatajenja srca) ne može koristiti ili se može koristiti uz ACE inhibitore kada se drugi lijekovi za liječenje zatajenja srca ne mogu koristiti.”

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X <:>

- *“ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren”*

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X

- *“ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
- ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
- aliskiren*
- *- ako se liječite ACE inhibitorom zajedno s određenim drugim lijekovima za liječenje zatajenja srca, koji se nazivaju antagonistima mineralokortikoidnih receptora (MRA) (primjerice spironolakton, eplerenon) ili beta blokatorima (primjerice metoprolol).*

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X”

Drugi lijekovi i X

Obavijestite svog <liječnika> <ili> <ljekarnika> ako <uzimate> <primjenjujete>, ili ste nedavno <uzetli> <primijenili> ili biste mogli <uzeti> <primijeniti> bilo koje druge lijekove.

“Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X” i “Upozorenja i mjere opreza”)

Ako se liječite ACE inhibitorom zajedno s određenim drugim lijekovima za liječenje zatajenja srca, koji su poznati kao antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) (primjerice spironolakton, eplerenon) ili beta blokatorima (primjerice metoprolol).”

Za lijekove koji sadrže aliskiren, postojeće informacije o lijeku se trebaju izmjeniti (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta prema potrebi) da odražavaju dogovoreni tekst kao što je predviđeno u nastavku

I. Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.3 – Kontraindikacije

Sljedeća kontraindikacija treba biti navedena u ovom dijelu:

"Istodobna primjena [naziv lijeka] s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1)."

Dio 4.4 – Posebna upozorenja i mjere opreza

U ovom dijelu potrebno je navesti sljedeći tekst:

"Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Hipotenzija, sinkopa, moždani udar, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) zabilježeni su u osjetljivih pojedinaca, osobito ako su se kombinirali lijekovi koji utječu na taj sustav (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS-a kombiniranjem aliskirena s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora. Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka."

Dio 4.5 – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ovaj dio potrebno je dodati sljedeći tekst:

"Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, moždani udar, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1)."

II. Uputa o lijeku

U navedene dijelove potrebno je uključiti sljedeći tekst:

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X <:>

- *"ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se bilo kojom od skupina lijekova navedenih u nastavku, koje se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
- ACE inhibitorom kao što je enalapril, lisinopril, ramipril
ili
- blokatorom angiotenzin II receptora kao što je valsartan, telmisartan, irbesartan"*

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> X

- *“ako uzimate bilo koju od skupina lijekova navedenih u nastavku, koje se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
- ACE inhibitor kao što je enalapril, lisinopril, ramipril
ili
- blokator angiotenzin II receptora kao što je valsartan, telmisartan, irbesartan*

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom "Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X”

Drugi lijekovi i X

“Ako uzimate blokator angiotenzin II receptora (ARB) ili ACE inhibitor, (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte <uzimati> <primjenjivati> X” i “Upozorenja i mjere opreza”)