



EVROPSKÁ
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	- 8-09- 2014	Ref. SEB
Číslo: 4286	Přílohy:	

V Bruselu dne 4.9.2014
C(2014) 6371 final

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 4.9.2014

týkající se registrací humánních léčivých přípravků „Renin-angiotensin system (RAS)-acting agents“ v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 4.9.2014

týkající se registrací humánních léčivých přípravků „Renin-angiotensin system (RAS)-acting agents“ v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkající se humánních léčivých přípravků¹, a zejména na čl. 34 odst. 1 uvedené směrnice,

s ohledem na stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky vydané Výborem pro humánní léčivé přípravky dne 22. květen 2014,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) Evropské agentuře pro léčivé přípravky byla podle čl. 31 odst. 1 směrnice 2001/83/ES ve zvláštním případě, který se týká zájmů Unie, předložena otázka, zda by dotčené registrace měly být zachovány, změněny, pozastaveny nebo zrušeny.
- (3) Jelikož postoupení výboru vyplynulo z vyhodnocení údajů týkajících se farmakovigilance, Poradní výbor pro posuzování rizik v rámci farmakovigilance Evropské agentury pro léčivé přípravky vydal doporučení dne 10. duben 2014.
- (4) Výbor pro humánní léčivé přípravky vypracoval stanovisko, jehož závěry jsou uvedeny v příloze I tohoto rozhodnutí, a doporučil přijmout rozhodnutí o změně registrace dotčeného léčivého přípravku.
- (5) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Dotčené členské státy změní na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze I vnitrostátní registrace léčivých přípravků „Renin-angiotensin system (RAS)-acting agents“.

¹ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

Článek 2

Vnitrostátní registrace léčivých přípravků „Renin-angiotensin system (RAS)-acting agents“ se změní na základě změn souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace uvedených v příloze II.

Článek 3

Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 4.9.2014.

Za Komisi

Paola TESTORI COGGI

Generální ředitelka



Příloha I

**Vědecké závěry, zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci
a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení
výboru PRAC**

Vědecké závěry a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

1 – Celkové shrnutí vědeckého hodnocení výborem PRAC

Renin-angiotenzinový systém (RAS) je hormonální systém, který reguluje krevní tlak a rovnováhu tekutin. Přípravky ovlivňující RAS fungují tak, že blokují různé stupně renin-angiotenzinového systému, čímž snižují krevní tlak, a jejich použití je podle mnoha současných klinických pokynů doporučeno při léčbě hypertenze a jejích komplikací (včetně akutního infarktu myokardu, městnavého srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin). Mezi přípravky ovlivňující RAS patří inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitory ACE), např. benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril a zofenopril), blokátory angiotenzinových receptorů (ARB), např. kandesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan a azilsartan, a přímé inhibitory reninu, např. aliskiren.

Koncepce duální blokády systému RAS při kombinovaném použití několika přípravků ovlivňujících RAS objevující se koncem 90. let 20. století je založena na experimentálním modelu a hypotéze, že kombinované použití ARB, inhibitoru ACE nebo aliskirenu by mohlo zajistit úplnější blokádu systému RAS, která by mohla být spojena s lepší kontrolou krevního tlaku a nefroprotektivními a kardioprotektivními účinky. V posledních letech se však vyskytly nové údaje, které zpochybňují účinnost duální blokády systému RAS při kombinovaném použití ACE inhibitorů, ARB nebo aliskirenu a uvádějí bezpečnostní rizika v souvislosti s ní. Konkrétně studie metaanalýzy, kterou zveřejnil Makani a kol.¹ a která zahrnovala více než 68 000 pacientů, vedla k obavám, že použití kombinace několika přípravků ovlivňujících RAS může být spojeno s vyšším rizikem hyperkalemie, hypotenze a selhání ledvin v porovnání s použitím jednoho přípravku ovlivňujícího RAS. Metaanalýza navíc naznačila, že použití více přípravků ovlivňujících RAS nemusí být z hlediska snížení celkové mortality prospěšnější než použití jednoho přípravku ovlivňujícího RAS. Bylo konstatováno, že Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) již provedl přezkoumání² podle článku 20 nařízení (ES) č.726/2004 pro přípravky obsahující aliskiren a dospěl k závěru, že tyto přípravky by měly být kontraindikovány u pacientů s diabetem mellitem nebo středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin, kteří užívají inhibitory ACE nebo ARB.

Po zvážení nově dostupných důkazů z vědecké literatury a vzhledem k závažnosti zjištěných bezpečnostních rizik se italská agentura pro léčivé přípravky (AIFA) rozhodla zahájit přezkoumání podle článku 31 směrnice Rady 2001/83/ES a předložila tuto záležitost dne 17. dubna 2013 Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) s žádostí, aby vydal doporučení ohledně poměru přínosů a rizik duální blokády systému RAS kombinovaným použitím inhibitorů ACE, ARB nebo aliskirenu a aby rozhodl, zda mají být přijata regulační opatření u rozhodnutí o registraci přípravků, kterých se tento postup týká.

Výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje, včetně klinických studií, metaanalýz a publikací, odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci a rovněž zprávy vědecké poradní skupiny pro kardiovaskulární problematiku (SAG CVS). Výbor PRAC dospěl k názoru, že existuje značné množství důkazů z rozsáhlých klinických studií a metaanalýz, které přesvědčivě prokazují, že duální blokáda systému RAS při kombinovaném použití inhibitorů ACE, ARB nebo aliskirenu je spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků, včetně hypotenze, hyperkalemie a selhání ledvin, v porovnání s monoterapií, zejména u

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

pacientů s diabetickou nefropatií. Zvýšená opatrnost je skutečně nutná, protože tito pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin jsou již obzvláště náchylní k rozvoji hyperkalemie.

Výbor PRAC usoudil, že dostupné údaje o účinnosti naznačují, že duální blokáda systému RAS nepředstavuje pro obecnou populaci pacientů významný přínos, ačkoli existují důkazy, které naznačují, že některé vybrané subpopulace pacientů mohou mít z této duální blokády systému RAS užitek. Konkrétně řada studií zkoumající pacienty se srdečním selháním prokázala, že přidání druhého přípravku ovlivňujícího RAS může snížit počet hospitalizací kvůli srdečnímu selhání u pacientů s touto diagnózou, což je považováno za smysluplný klinický parametr. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že duální blokáda systému RAS by se neměla rutinně používat při léčbě srdečního selhání a nedoporučuje se v obecné populaci, ačkoli může být přínosná pro určité pacienty, kteří při monoterapii nadále vykazují příslušné symptomy nebo u kterých nelze využít alternativní terapie, teoreticky včetně pacientů s diabetickou nefropatií. Léčba by měla probíhat pouze pod dohledem odborníka, přičemž by se měly často a důkladně kontrolovat funkce ledvin, hladiny elektrolytů a krevní tlak.

Výbor PRAC měl za to, že z veškerých dostupných údajů jednoznačně vyplývá, že zjištěná rizika týkající se bezpečnosti a absence účinnosti jsou typická pro dotčenou třídu léčivých přípravků, a tudíž usoudil, že se závěry přezkoumání vztahují na všechny léčivé látky zařazené do tohoto postupu.

Výbor PRAC dospěl k názoru, že rizika zjištěná během tohoto postupu vzhledem k bezpečnosti a absenci účinnosti duální blokády systému RAS lze adekvátně vyřešit změnami v informacích o přípravku, aniž by byla nutná další opatření k minimalizaci rizik. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že je nutno u všech přípravků ovlivňujících RAS provést revizi informací o přípravku a zahrnout do nich zjištěná rizika a pokyny pro předepisující lékaře i pacienty. Bylo zařazeno upozornění na skutečnost, že se nedoporučuje duální blokáda systému RAS při kombinovaném použití inhibitorů ACE, ARB nebo aliskirenu, a jestliže je považována za naprosto nezbytnou, měla by být prováděna pouze pod dohledem odborníka, přičemž by se měly často a důkladně kontrolovat funkce ledvin, hladiny elektrolytů a krevní tlak. Výbor PRAC však jasně uvedl, že na základě údajů ze studií ONTARGET³ a VA NEPHRON-D⁴ by se neměly souběžně používat inhibitory ACE a ARB u pacientů s diabetickou nefropatií. Výbor PRAC rovněž dospěl k názoru, že kontraindikace založená na údajích ze studie ALTITUDE⁵ týkající se souběžného použití inhibitorů ACE nebo ARB s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) byla potvrzena dalšími přezkoumanými údaji a že by měla být rovněž zařazena do informací o přípravku pro ARB a inhibitory ACE. Pokud jde o přípravky obsahující kandesartan a valsartan, které jsou také registrovány k léčbě srdečního selhání, byly schváleny další informace, které zohledňují skutečnost, že duální blokáda systému RAS v kombinaci s inhibitorem ACE může být přínosná pro určité pacienty, kteří nemohou podstoupit jinou léčbu srdečního selhání, pokud však jsou tito pacienti pod dohledem odborníka a často a důkladně se kontroluje funkce ledvin, hladiny elektrolytů a krevní tlak.

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

Celkový závěr

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků ovlivňujících RAS zůstává příznivý, včetně použití v kontextu duální blokády systému RAS, za předpokladu, že budou provedeny schválené úpravy v informacích o přípravku.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup dle článku 31 směrnice 2001/83/ES zahájený Itálií v reakci na objevení nových důkazů o účinnosti a bezpečnosti duální blokády systému RAS při kombinovaném použití inhibitorů ACE, blokátorů receptoru pro angiotenzin II nebo aliskirenu za účelem stanovení, zda mají být v souvislosti s rozhodnutími o registraci přípravků, kterých se tento postup týká, provedena regulační opatření,
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje, včetně klinických studií, metaanalýz a publikací, odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci a rovněž zprávy vědecké poradní skupiny pro kardiovaskulární problematiku (SAG CVS),
- výbor PRAC dospěl k názoru, že existuje značné množství důkazů, zejména ze studií ONTARGET, ALTITUDE a VA NEPHRON-D, které přesvědčivě prokazují, že duální blokáda systému RAS při kombinovaném použití inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je v porovnání s monoterapií spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků, včetně hypotenze, hyperkalemie a renálního selhání,
- výbor PRAC usoudil, že dostupné údaje o účinnosti naznačují, že duální blokáda systému RAS nemá pro obecnou populaci pacientů významnější přínos, ačkoli určité subpopulace pacientů mohou mít z této léčby užitek, pokud se léčba provádí pod dohledem odborníka a často a důkladně se kontroluje funkce ledvin, hladiny elektrolytů a krevní tlak,
- výbor PRAC dospěl k názoru, že zjištěná rizika týkající se bezpečnosti a absence další účinnosti duální blokády systému RAS jsou typická pro dotčenou třídu léčivých přípravků, a tudíž se závěry přezkoumání vztahují na všechny léčivé látky zařazené do tohoto postupu,
- výbor PRAC dospěl k názoru, že obavy zjištěné vzhledem k bezpečnosti a absenci další účinnosti u duální blokády systému RAS lze adekvátně vyřešit změnami v informacích o přípravku, aniž by byla nutná opatření k minimalizaci rizik,

v důsledku této skutečnosti dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků ovlivňujících RAS zůstává příznivý, pod podmínkou že se upraví informace o přípravku tak, aby zahrnovaly obavy spojené s duální blokádu systému RAS. Po zvážení celé záležitosti tedy výbor PRAC doporučil úpravu rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky ovlivňující RAS.

2 – Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasil výbor CHMP s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení. Výbor CHMP však usoudil, že jsou nutné další menší změny ve znění navrhovaném pro souhrn údajů o přípravku. Za účelem dalšího sjednocení znění pro kandesartan a valsartan byly provedeny změny v indikaci srdečního selhání v bodě 4.4 u přípravků obsahujících kandesartan a v bodech 4.2 a 4.4 u přípravků obsahujících valsartan. Dále byla provedena řada typografických změn a změn souvisejících se šablonou vypracovanou pracovní skupinou QRD. Konkrétně u aliskirenu byla z bodů 5.1 (kde to bylo navrženo) a z bodu 4.4 odstraněna ustanovení o kontraindikacích doporučená výborem PRAC, protože již byla navržena do bodu 4.3, a byla proto považována za nadbytečná. V příslušném rozsahu byly provedeny odpovídající změny v současných schválených informacích o přípravku.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP po zvážení doporučení výboru PRAC souhlasí s celkovými vědeckými závěry výboru PRAC a zastává názor, že by se rozhodnutí o registraci přípravků ovlivňujících RAS měla upravit.

Příloha II

Změny příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace

U přípravků, které obsahují inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitory ACE) benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, chinapril, ramipril, spirapril, trandolapril a zofenopril, se stávající informace o přípravku mění (odpovídající vložení, nahrazení nebo vypuštění textu) tak, aby odpovídaly schválenému znění, jak je uvedeno níže.

I. Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

U všech inhibitorů ACE, které mají v bodě 4.1 uvedeno, že mohou být užívány samostatně nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy, je třeba přidat následující křížový odkaz: "(viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)"

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

U všech inhibitorů ACE, které mají v bodě 4.2 uvedeno, že mohou být užívány samostatně nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy, je třeba přidat následující křížový odkaz: "(viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)".

Bod 4.3 – Kontraindikace

Do tohoto bodu je třeba přidat následující kontraindikace:

"Současné užívání [název přípravku] s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1)"

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií."

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce

ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1)."

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině."

II. Příbalová informace

Do odpovídajících bodů je třeba zahrnout následující text:

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X

- „pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren“

Upozornění a opatření

Před <užitím> <použitím> <přípravku> X se poradte se svým <lékařem> <nebo> <,> <lékárníkem> <nebo zdravotní sestrou>.

- "pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) (také známé jako sartany - například valsartan, telmisartan, irbesartan), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren "

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: "<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X"

Další léčivé přípravky a <přípravek> X

Informujte svého <lékaře> <nebo> <lékárníka> o všech lécích, které <užíváte> <používáte>, které jste v nedávné době <užíval(a)> <používal(a)> nebo které možná budete <užívat> <používat>.

"Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte blokátor receptorů pro angiotenzin II (ARB) nebo aliskiren (viz také informace v bodě "<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X" a "Upozornění a opatření")."

U přípravků, které obsahují blokátory receptorů pro angiotenzin II azilsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan a telmisartan, se stávající informace o přípravku mění (odpovídající vložení, nahrazení nebo vypuštění textu) tak, aby odpovídaly schválenému znění, jak je uvedeno níže

I. Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

U blokátorů receptorů pro angiotenzin II, které mají v bodě 4.1 uvedeno, že mohou být užívány samostatně nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy, je třeba přidat následující křížový odkaz: "(viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)"

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

U blokátorů receptorů pro angiotenzin II, které mají v bodě 4.2 uvedeno, že mohou být užívány samostatně nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy, je třeba přidat následující křížový odkaz: "(viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)".

Bod 4.3 – Kontraindikace

Do tohoto bodu je třeba přidat následující kontraindikace:

"Současné užívání [název přípravku] s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1)"

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií."

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce

ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1)."

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text (u přípravků obsahujících telmisartan, které již mají rozsáhlý text týkající se studie ONTARGET v bodě 5.1, je třeba tento text začlenit ke stávajícímu textu, který má být zachován):

"Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibítorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině."

II. Příbalová informace

Do odpovídajících bodů je třeba zahrnout následující text:

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X

- „pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren“

Upozornění a opatření

Před <užitím> <použitím> <přípravku> X se poradte se svým <lékařem> <nebo> <,> <lékárníkem> <nebo zdravotní sestrou>.

- "pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
- inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.

- *aliskiren* "

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: "<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X"

Další léčivé přípravky a <přípravek> X

Informujte svého <lékaře> <nebo> <lékárníka> o všech lécích, které <užíváte> <používáte>, které jste v nedávné době <užíval(a)> <používal(a)> nebo které možná budete <užívat> <používat>.

"Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě "<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X" a "Upozornění a opatření")."

U přípravků, které obsahují kandesartan, se stávající informace o přípravku mění (odpovídající vložení, nahrazení nebo vypuštění textu) tak, aby odpovídaly schválenému znění, jak je uvedeno níže

I. Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

U přípravků obsahujících kandesartan, které mají v bodě 4.1 uvedeno, že mohou být užívány samostatně nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy, je třeba přidat následující křížový odkaz: "(viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)"

Stávající indikace srdeční selhání by měla být upravena takto:

"Léčba dospělých pacientů se srdečním selháním a poruchou systolické funkce levé komory (ejekční frakce levé komory $\leq 40\%$), pokud léčba inhibitory ACE není tolerována, nebo jako přídatná léčba k inhibitorům ACE u pacientů se symptomatickým srdečním selháním, i přes optimální terapii, pokud antagonisté mineralokortikoidních receptorů nejsou tolerovány (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1)."

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Do bodu "Dávkování při hypertenzi" je třeba přidat následující křížový odkaz: "(viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)".

Následující text je třeba začlenit do bodu "Dávkování při srdečním selhání":

"[Název přípravku] může být podáván s další léčbou srdečního selhání, včetně inhibitorů ACE, beta-blokátorů, diuretik a digitalisu nebo s kombinací těchto léčivých přípravků. [Název přípravku] může být podáván s inhibitory ACE u pacientů se symptomatickým srdečním selháním i přes optimální standardní léčbu srdečního selhání, pokud antagonisté mineralokortikoidních receptorů nejsou tolerovány. Kombinace inhibitoru ACE, diuretika šetřící draslík a [název přípravku] se nedoporučuje a je třeba ho zvážit pouze po důkladném vyhodnocení potenciálních přínosů a rizik (viz body 4.4, 4.8 a 5.1)."

Bod 4.3 – Kontraindikace

Do tohoto bodu je třeba přidat následující kontraindikace:

"Současné užívání [název přípravku] s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1)"

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

*"Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání*

ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií."

Následující text je třeba začlenit do bodu "Srdeční selhání":

"Souběžná léčba s inhibitory ACE při srdečním selhání

Riziko nežádoucích účinků, zejména hypotenze, hyperkalemie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) se může zvýšit, pokud je [název přípravku] užíván v kombinaci s inhibitory ACE. Trojkombinace inhibitoru ACE, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a kandesartanu se také nedoporučuje. Použití těchto kombinací má probíhat pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být užívány současně u pacientů s diabetickou nefropatií."

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1)."

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině."

II. Příbalová informace

Do odpovídajících bodů je třeba zahrnout následující text:

Bod 1. Co je <přípravek> X a k čemu se používá

"<Přípravek> X může být použit k léčbě dospělých pacientů se srdečním selháním se sníženou funkcí srdečního svalu, kdy nelze použít inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), nebo jako přídatná léčba k inhibitorům ACE, pokud příznaky přetrvávají navzdory léčbě, a nelze použít antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA). (inhibitory ACE a MRA jsou léky používané k léčbě srdečního selhání)."

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X

- „pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren“

Upozornění a opatření

Před <užitím> <použitím> <přípravku> X se poraďte se svým <lékařem> <nebo> <,> <lékárníkem> <nebo zdravotní sestrou>.

- "pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren"
- "pokud užíváte současně inhibitor ACE s přípravkem, který patří do skupiny léčivých přípravků známých jako antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA). Tyto léky se používají k léčbě srdečního selhání (viz "Další léčivé přípravky a <přípravek> X")."

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: "<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X"

Další léčivé přípravky a <přípravek> X

Informujte svého <lékaře> <nebo> <lékárníka> o všech lécích, které <užíváte> <používáte>, které jste v nedávné době <užíval(a)> <používal(a)> nebo které možná budete <užívat> <používat>.

"Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

- Pokud užíváte inhibitor ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě "<Neužívejte> <nepoužívejte> <přípravek> X" a "Upozornění a opatření")."

- Pokud jste léčen(a) inhibitorem ACE spolu s některými dalšími přípravky k léčbě srdečního selhání, které jsou známé jako antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) (např. spironolakton, eplerenon)."

U přípravků, které obsahují valsartan, se stávající informace o přípravku mění (odpovídající vložení, nahrazení nebo vypuštění textu) tak, aby odpovídaly schválenému znění, jak je uvedeno níže

I. Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

U přípravků obsahujících valsartan, které mají v bodě 4.1 uvedeno, že mohou být užívány samostatně nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy, je třeba přidat následující křížový odkaz: "(viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)".

U přípravků registrovaných k léčbě srdečního selhání je třeba stávající indikaci srdečního selhání upravit následovně:

"Srdeční selhání"

Léčba dospělých pacientů se symptomatickým srdečním selháním, pokud inhibitory ACE nejsou tolerovány, nebo u pacientů s intolerancí k beta-blokátorům, jako přídatná terapie k inhibitorům ACE, když nelze podat antagonisty mineralokortikoidních receptorů (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1)."

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

U přípravků obsahujících valsartan, které mají v bodě 4.2 uvedeno, že mohou být užívány samostatně nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy, je třeba přidat následující křížový odkaz: "(viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)".

U přípravků registrovaných k léčbě srdečního selhání je třeba následující text začlenit do bodu "Srdeční selhání":

Valsartan může být podáván s další léčbou srdečního selhání. Nicméně trojkombinace inhibitoru ACE, valsartanu a beta-blokátoru nebo kalium šetřícího diuretika se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.1). Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním musí vždy zahrnovat vyšetření funkce ledvin."

Bod 4.3 – Kontraindikace

Do tohoto bodu je třeba přidat následující kontraindikace:

"Současné užívání [název přípravku] s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1)"

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání

ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií."

U přípravků registrovaných k léčbě srdečního selhání je třeba do bodu "Srdeční selhání" začlenit následující text:

"Srdeční selhání

Riziko nežádoucích účinků, zejména hypotenze, hyperkalemie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) se může zvýšit, pokud se [název přípravku] používá v kombinaci s inhibitory ACE. U pacientů se srdečním selháním nebyl prokázán žádný klinický přínos pro trojkombinaci inhibitoru ACE, beta-blokátoru a [název přípravku] (viz bod 5.1). Tato kombinace zřejmě zvyšuje riziko nežádoucích účinků, a proto se nedoporučuje. Trojkombinace inhibitoru ACE, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a valsartanu se také nedoporučuje. Použití těchto kombinací má probíhat pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku.

Opatrnosti je třeba dbát při zahájení léčby u pacientů se srdečním selháním. Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním musí vždy zahrnovat vyšetření funkce ledvin (viz bod 4.2).

Použití [název přípravku] u pacientů se srdečním selháním často vede ke snížení krevního tlaku, ale přerušeni léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce týkající se dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním), byla léčba inhibitory ACE spojena s oligurií a/nebo progresivní azotémií a ve vzácných případech s akutním renálním selháním a/nebo úmrtím. Protože valsartan je blokátorem receptorů pro angiotenzin II, nelze vyloučit, že použití [název přípravku] může být spojeno s poruchou funkce ledvin.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií."

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1)."

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibítorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

II. Příbalová informace

Do odpovídajících bodů je třeba zahrnout následující text:

Bod 1. Co je X a k čemu se používá

"<Přípravek> X může být použit k léčbě symptomatického srdečního selhání u dospělých pacientů. <Přípravek> X se používá, když skupinu léků nazývanou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) (léky k léčbě srdečního selhání) nelze použít, nebo může být užíván jako přídatná léčba k inhibitorům ACE, pokud nelze použít jiné léky k léčbě srdečního selhání."

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

<Neužívejte> <Neapoužívejte> <přípravek> X

- „pokud máte cukrovku (diabetes) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren“*

Upozornění a opatření

Před <užitím> <použitím> <přípravku> X se poraďte se svým <lékařem> <nebo> <,> <lékárníkem> <nebo zdravotní sestrou>.

- "pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren "
- "pokud jste léčen(a) inhibitory ACE spolu s některými dalšími přípravky k léčbě srdečního selhání, které jsou známé jako antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) (např. spironolakton, eplerenon) nebo beta-blokátory (např. metoprolol).

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: "<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X"

Další léčivé přípravky <přípravek > a X

Informujte svého <lékaře> <nebo> <lékárníka> o všech lécích, které <užíváte> <používáte>, které jste v nedávné době <užíval(a)> <používal(a)> nebo které možná budete <užívat> <používat>.

"Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě "<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X" a "Upozornění a opatření")

Pokud jste léčen(a) inhibitory ACE spolu s některými dalšími přípravky k léčbě srdečního selhání, které jsou známé jako antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) (např. spironolakton, eplerenon) nebo beta-blokátory (například metoprolol)."

U přípravků, které obsahují aliskiren, se stávající informace o přípravku mění (odpovídající vložení, nahrazení nebo vypuštění textu) tak, aby odpovídaly schválenému znění, jak je uvedeno níže.

I. Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.3 – Kontraindikace

Do tohoto bodu je třeba přidat následující kontraindikace:

"Současné užívání [název přípravku] s inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (viz body 4.5 a 5.1)"

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) Hypotenze, synkopa, cévní mozková příhoda, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) byly hlášeny u vnímavých jedinců, zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém (viz bod 5.1). Duální blokáda RAAS kombinací aliskirenu s inhibitory ACE nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II se proto nedoporučuje. Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, je třeba ji provádět pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku."

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Do tohoto bodu je třeba začlenit následující text:

"Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, cévní mozková příhoda, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1)."

II. Příbalová informace

Do odpovídajících bodů je třeba zahrnout následující text:

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

<Neužívejte> <Neapoužívejte> <přípravek> X

- *Pokud máte cukrovku (diabetes mellitus) nebo poruchu funkce ledvin a jste léčen(a) některou z následujících skupin léčivých přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:*
 - *inhibitory ACE, jako je enalapril, lisinopril, ramipril*
- nebo*
- *blokátory receptorů pro angiotenzin II, jako je valsartan, telmisartan, irbesartan. "*

Upozornění a opatření

Před <užitím> <použitím> <přípravku> X se poraďte se svým <lékařem> <nebo> <,> <lékárníkem> <nebo zdravotní sestrou>.

- *"pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:*
 - inhibitory ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril)
 - nebo
 - blokátory receptorů pro angiotenzin II (například valsartan, telmisartan, irbesartan).

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: "<Neužívejte> <Nepoužívejte> <přípravek> X"

Další léčivé přípravky a <přípravek> X

"Pokud užíváte blokátor receptorů pro angiotenzin II (ARB) nebo inhibitor ACE (viz také informace v bodě "<Neužívejte ><Nepoužívejte><přípravek> X" a "Upozornění a opatření")"