

Substans eller Produkt/ *Substance or Product*Renin-angiotensin-system (RAS)-acting
agents

Ärende/Case

Uppdatering av SmPC och PL

Datum/Date

2015-08-17

Renin-angiotensin-system (RAS)-acting agents

Den 4 September 2014 fattade EU-kommissionen beslut i skiljedomsärende EMEA/H/A-31/1370 för in the framework of Article 31 of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations of "Renin-angiotensin system (RAS)-acting agents" medicinal products for human use.

SmPC och PL uppdateras enligt nedan.

Bilaga II

Revideringar till relevanta avsnitt i produktresumén och bipacksedeln

För produkter som innehåller de angiotensin-konverterande enzymshämmarna (ACE-hämmare) benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, kinapril, ramipril, spirapril, trandolapril och zofenopril ska befintlig produktinformation revideras (text som ska infogas, ersättas eller raderas på lämpligt sätt) för att återge den överenskomna ordalydelsen som anges nedan

I. Produktresumé

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

För alla ACE-hämmare med information i avsnitt 4.1, som uppger att de kan användas ensamt eller i kombination med andra blodtryckssänkande medel, ska följande korsreferens läggas till: "(se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1)".

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

För all ACE-hämmare med information i avsnitt 4.2, som uppger att de kan användas ensamt eller i kombination med andra blodtryckssänkande medel, ska följande korsreferens läggas till: "(se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1)".

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Följande kontraindikation ska läggas till i detta avsnitt:

"Samtidig användning av [läkemedlets namn] och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)."

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Följande text ska införlivas i detta avsnitt:

"Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati."

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande text ska läggas till i detta avsnitt:

”Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).”

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Följande text ska läggas till i detta avsnitt:

”Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.”

II. Bipacksedel

Följande information ska införlivas i angivna avsnitt:

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <Använd> inte X<:>

- *”om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren”*

Varningar och försiktighet

Tala med läkare <eller> <,> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> innan du <tar> <använder> X

- *"om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
- en angiotensin II-receptorblockerare (ARB) (kallas även för sartaner – till exempel valsartan, telmisartan, irbesartan), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
- aliskiren"*

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken " <Ta> <Använd> inte X". "

Andra läkemedel och X

Tala om för <läkare> <eller> <apotekspersonal> om du <tar> <använder>, nyligen har <tagit> <använt> eller kan tänkas <ta> <använda> andra läkemedel.

"Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

Om du tar en angiotensin II-receptorblockerare (ARB) eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna " <Ta> <Använd> inte X" och "Varningar och försiktighet ") "

För produkter som innehåller angiotensin II-receptorblockerarna azilsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan och telmisartan ska befintlig produktinformation revideras (text som ska infogas, ersättas eller raderas på lämpligt sätt) för att återge den överenskomna ordalydelsen som anges nedan

I. Produktresumé

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

För angiotensin II-receptorblockerare med information i avsnitt 4.1, som uppger att de kan användas ensamt eller i kombination med andra blodtryckssänkande medel, ska följande korsreferens läggas till: "(se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1)".

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

För angiotensin II-receptorblockerare med information i avsnitt 4.2, som uppger att de kan användas ensamt eller i kombination med andra blodtryckssänkande medel, ska följande korsreferens läggas till: "(se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1)".

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Följande kontraindikation ska läggas till i detta avsnitt:

"Samtidig användning av [läkemedlets namn] och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)."

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Följande text ska införlivas i detta avsnitt:

"Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati."

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande lydelse ska läggas till i detta avsnitt:

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-

aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1)."

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Följande text ska läggas till i detta avsnitt (för produkter som innehåller telmisartan som redan har en omfattande information om ONTARGET i avsnitt 5.1 ska följande information läggas till befintlig text, som ska behållas):

"Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen."

II. Bipacksedel

Följande text ska införlivas i angivna avsnitt:

Bipacksedel avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <Använd> inte X<:>

- *"om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren"*

Varningar och försiktighet

Tala med läkare <eller> <,> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> innan du <tar> <använder> X

- *"om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
- en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
- aliskiren*

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken "<Ta> <Använd> inte X".

Andra läkemedel och X

Tala om för <läkare> <eller> <apotekspersonal> om du <tar> <använder>, nyligen har <tagit> <använt> eller kan tänkas <ta> <använda> andra läkemedel.

"Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna "<Ta> <Använd> inte X" och "Varningar och försiktighet")"

För produkter som innehåller kandesartan ska befintlig produktinformation revideras (text som ska infogas, ersättas eller raderas på lämpligt sätt) för att återge den överenskomna ordalydelsen som anges nedan

I. Produktresumé

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

För produkter som innehåller kandesartan med information i avsnitt 4.1, som uppger att de kan användas ensamt eller i kombination med andra blodtryckssänkande medel, ska följande korsreferens läggas till: "(se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1)".

Dessutom ska den befintliga hjärtsviktsindikationen revideras som följer:

"Behandling av vuxna patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk funktion i vänster kammare (ejektionsfraktion, vänster kammare $\leq 40\%$) när ACE-hämmare inte tolereras eller som tilläggsbehandling till ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling, när mineralokortikoidreceptor-antagonister inte tolereras (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1)".

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

Följande korsreferens ska läggas till i avsnittet "Dosering vid hypertoni": "(se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1)".

Följande text ska läggas till i avsnittet "Dosering vid hjärtsvikt":

"[Läkemedlets namn] kan administreras med annan hjärtsviktsbehandling, inklusive ACE-hämmare, betablockerare, diuretika och digitalis eller en kombination av dessa läkemedel. [Läkemedlets namn] kan administreras samtidigt med en ACE-hämmare hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, trots optimal standardbehandling för hjärtsvikt, när mineralokortikoidreceptor-antagonister inte tolereras. Kombinationen av en ACE-hämmare, ett kaliumsparande diuretikum och [läkemedlets namn] rekommenderas inte och ska endast övervägas efter en noggrann utvärdering av nytta-riskförhållandet (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1)."

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Följande kontraindikation ska läggas till i detta avsnitt:

"Samtidig användning av [läkemedlets namn] och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)."

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Följande text ska införlivas i detta avsnitt:

"Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.”

Följande text ska införlivas i avsnittet "Hjärtsvikt":

"Samtidig behandling med en ACE-hämmare vid hjärtsvikt

Risken för biverkningar, i synnerhet hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när [läkemedlets namn] används i kombination med en ACE-hämmare. Trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en mineralkortikoidreceptor-antagonist och kandesartan rekommenderas inte. Dessa kombinationer får endast användas under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.”

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande text ska läggas till i detta avsnitt:

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1)."

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Följande text ska läggas till i detta avsnitt:

"Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen."

II. Bipacksedel

Följande text ska läggas till i angivna avsnitt:

Avsnitt 1. Vad X är och vad det används för

"X kan användas för att behandla vuxna patienter med hjärtsvikt och reducerad hjärtmuskelfunktion när ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzym-hämmare) inte kan användas eller som tillägg till ACE-hämmare när symtomen består trots behandling och MR-antagonister (mineralkortikoidreceptor-antagonister) inte kan användas. (ACE-hämmare och MR-antagonister är läkemedel som används för att behandla hjärtsvikt)."

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <Använd> inte X<:>

- "om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren"

Varningar och försiktighet

Tala med läkare <eller> <,> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> innan du <tar> <använder> X

- "om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - aliskiren
- om du tar en ACE-hämmare tillsammans med ett läkemedel som hör till läkemedelsgruppen MR-antagonister (mineralkortikoidreceptor-antagonister). Dessa läkemedel är för behandling av hjärtsvikt (se "Andra läkemedel och X")."

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken "<Ta> <Använd> inte X"

Andra läkemedel och X

Tala om för <läkare> <eller> <apotekspersonal> om du <tar> <använder>, nyligen har <tagit> <använt> eller kan tänkas <ta> <använda> andra läkemedel.

"Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

- Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna "<Ta> <Använd> inte X" och "Varningar och försiktighet")

- Om du behandlas med en ACE-hämmare tillsammans med vissa andra läkemedel som du tar för att behandla din hjärtsvikt, som kallas för MR-antagonister (mineralkortikoidreceptor) (till exempel spironolakton, eplerenon)."

För produkter som innehåller valsartan ska befintlig produktinformation revideras (text som ska infogas, ersättas eller raderas på lämpligt sätt) för att återge den överenskomna ordalydelsen som anges nedan

I. Produktresumé

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

För produkter som innehåller valsartan med information i avsnitt 4.1, som uppger att de kan användas ensamt eller i kombination med andra blodtryckssänkande medel, ska följande korsreferens läggas till: "*(se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1)*".

För produkter som godkänts för behandling av hjärtsvikt ska dessutom den befintliga hjärtsviktsindikationen revideras som följer:

"Hjärtsvikt

Behandling av vuxna patienter med symtomatisk hjärtsvikt när ACE-hämmare inte tolereras eller som en tilläggsbehandling till ACE-hämmare hos patienter som inte tolererar betablockerare och när mineralkortikoidreceptor-antagonister inte kan användas (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1)."

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

För produkter som innehåller valsartan med information i avsnitt 4.2, som uppger att de kan användas ensamt eller i kombination med andra blodtryckssänkande medel, ska följande korsreferens läggas till: "*(se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1)*".

För produkter som godkänts för behandling av hjärtsvikt ska dessutom följande text läggas till i avsnittet "*Hjärtsvikt*":

Valsartan kan administreras med andra behandlingar för hjärtsvikt. En trippelkombination bestående av en ACE-hämmare, valsartan och en betablockerare eller ett kaliumsparande diuretikum rekommenderas dock inte (se avsnitt 4.4 och 5.1). Utvärdering av patienter med hjärtsvikt ska alltid inkludera en bedömning av njurfunktionen."

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Följande kontraindikation ska läggas till i detta avsnitt:

"Samtidig användning av [läkemedlets namn] och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)."

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Följande text ska införlivas i detta avsnitt:

"Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.”

För produkter som godkänts för behandling av hjärtsvikt ska dessutom följande text läggas till i avsnittet "Hjärtsvikt":

"Hjärtsvikt

Risken för biverkningar, i synnerhet hypertoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt), kan öka när [läkemedlets namn] används i kombination med en ACE-hämmare. Hos patienter med hjärtsvikt har inte trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en betablockerare och [läkemedlets namn] visat någon klinisk nytta (se avsnitt 5.1). Den här kombinationen ökar till synes risken för biverkningar och rekommenderas därför inte. Trippelkombinationen bestående av en ACE-hämmare, en mineralkortikoidreceptor-antagonist och valsartan rekommenderas inte heller. Dessa kombinationer får endast användas under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

Försiktighet ska iakttas när behandling initieras hos patienter med hjärtsvikt. Utvärdering av patienter med hjärtsvikt ska alltid inkludera en bedömning av njurfunktionen (se avsnitt 4.2).

Användning av [läkemedlets namn] hos patienter med hjärtsvikt resulterar vanligen i en viss sänkning av blodtrycket, men utsättning av behandlingen på grund av fortsatt symtomatisk hypotoni är i regel inte nödvändig förutsatt att doseringsanvisningarna följs (se avsnitt 4.2).

Hos patienter vars njurfunktion kan vara beroende av renin-angiotensin-aldosteron-systemets aktivitet (t.ex. patienter med allvarlig kongestiv hjärtsvikt) har behandling med ACE-hämmare associerats med oliguri och/eller progressiv azotemi och i sällsynta fall med akut njursvikt och/eller dödsfall. Eftersom valsartan är en angiotensin II-receptorblockerare kan det inte uteslutas att användningen av [läkemedlets namn] kan leda till en nedsättning av njurfunktionen.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.”

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande text ska läggas till i detta avsnitt:

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1)."

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Följande text ska läggas till i detta avsnitt:

"Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen."

II. Bipacksedel

Följande text ska införlivas på lämpligt sätt i angivna avsnitt:

Avsnitt 1. Vad X är och vad det används för

"X kan användas för att behandla symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna patienter. X används när en grupp läkemedel som kallas ACE-hämmare (angiotensinkonverterande enzym-hämmare) (ett läkemedel för behandling av hjärtsvikt) inte kan användas eller som tillägg till ACE-hämmare när andra läkemedel för behandling av hjärtsvikt inte kan användas."

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <Använd> inte X<:>

- *"om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren"*

Varningar och försiktighet

Tala med läkare <eller> <,> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> innan du <tar> <använder> X

- *"om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
- en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
- aliskiren*
- *- om du behandlas med en ACE-hämmare tillsammans med vissa andra läkemedel som du tar för att behandla din hjärtsvikt, som kallas för MR-antagonister (mineralkortikoidreceptor-antagonister) (till exempel spironolakton, eplerenon) eller betablockerare (t.ex. metoprolol)."*

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken "<Ta> <Använd> inte X".

Andra läkemedel och X

Tala om för <läkare> <eller> <apotekspersonal> om du <tar> <använder>, nyligen har <tagit> <använt> eller kan tänkas <ta> <använda> andra läkemedel.

"Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna "<Ta> <Använd> inte X" och "Varningar och försiktighet")

Om du behandlas med en ACE-hämmare tillsammans med vissa andra läkemedel som du tar för att behandla din hjärtsvikt, som kallas för MR-antagonister (mineralkortikoidreceptorantagonister) (till exempel spironolakton, eplerenon) eller betablockerare (t.ex. metoprolol)."

För produkter som innehåller aliskiren ska befintlig produktinformation revideras (text som ska infogas, ersättas eller raderas på lämpligt sätt) för att återge den överenskomna ordalydelsen som anges nedan

I. Produktresumé

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Följande kontraindikation ska återges i detta avsnitt:

"Samtidig användning av [läkemedlets namn] och en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1)."

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Följande text ska återges i detta avsnitt:

*"Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)
Hypotoni, synkope, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats hos mottagliga individer, särskilt vid kombination av läkemedel som påverkar detta system (se avsnitt 5.1). Dubbel blockad av RAAS genom att kombinera aliskiren med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare rekommenderas därför inte. Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck."*

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande text ska läggas till i detta avsnitt:

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, stroke, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1)."

II. Bipacksedel

Följande text ska införlivas i angivna avsnitt:

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

<Ta> <Använd> inte X<:>

- *"om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion och behandlas med någon av följande läkemedelsgrupper som används för att behandla högt blodtryck:
- en ACE-hämmare, t.ex. enalapril, lisinopril, ramipril.
eller*

- en angiotensin II-receptorblockerare, t.ex. valsartan, telmisartan, irbesartan."

Varningar och försiktighet

Tala med läkare <eller> <,> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> innan du <tar> <använder> X

- "om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
- en ACE-hämmare, t.ex. enalapril, lisinopril, ramipril.
eller
- en angiotensin II-receptorblockerare, t.ex. valsartan, telmisartan, irbesartan.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken "<Ta> <Använd> inte X".

Andra läkemedel och X

Om du tar en angiotensin II-receptorblockerare (ARB) eller en ACE-hämmare (se även informationen under rubrikerna "<Ta> <Använd> inte X" och "Varningar och försiktighet")