

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Conclusões científicas e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças em relação à recomendação do PRAC

1 – Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O sistema renina-angiotensina (SRA) é um sistema hormonal que regula a pressão arterial e o equilíbrio dos fluidos. Os agentes com ação sobre o SRA atuam bloqueando diferentes fases do sistema renina-angiotensina e baixando a pressão arterial, e a sua utilização no tratamento da hipertensão e respetivas complicações (incluindo enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crónica) é recomendada em muitas diretrizes clínicas atuais. Os agentes com ação sobre o SRA incluem os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA), tais como o benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril e zofenopril, os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), tais como o candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan e azilsartan, e os inibidores diretos da renina, tal como o aliscireno.

O conceito do duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de vários agentes com ação sobre o SRA surgiu em finais da década de 1990, com base num modelo experimental que admitia a hipótese de que a utilização combinada de um ARA, um inibidor da ECA ou o aliscireno podia proporcionar um bloqueio mais completo do SRA, que se podia traduzir num melhor controlo da pressão arterial e dos efeitos nefroprotetores e cardioprotetores. Contudo, têm surgido nos últimos anos novos dados que suscitam dúvidas sobre a eficácia e que identificam preocupações de segurança associadas à terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, ARA ou o aliscireno. Em particular, a publicação de uma meta-análise de Makani et al¹, envolvendo mais de 68 000 doentes, levantou receios de que a combinação de vários agentes com ação sobre o SRA pode estar associada a um aumento do risco de hipercalcemia, hipotensão e insuficiência renal, em comparação com a utilização de um único agente com ação sobre o SRA. Além disso, a meta-análise sugeria que a utilização de vários agentes com ação sobre o SRA pode não ser mais benéfica na redução da mortalidade geral do que a utilização de um único agente com ação sobre o SRA. Constatou-se que o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) já tinha feito uma revisão², ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 sobre medicamentos contendo aliscireno, concluindo que esses produtos devem estar contraindicados em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal moderado a grave que tomem inibidores da ECA ou ARA.

Tendo considerado as novas evidências disponíveis na literatura científica e tendo em conta a gravidade das preocupações de segurança identificadas, a agência reguladora do medicamento italiana (AIFA) decidiu dar início a uma revisão ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva do Conselho 2001/83/CE a 17 de abril 2013, remetendo o assunto para o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) e solicitando ao PRAC a emissão de uma recomendação sobre o perfil benefício-risco da terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, ARA ou aliscireno e sobre a necessidade de se tomar medidas regulamentares em relação às autorizações de introdução no mercado dos medicamentos envolvidos neste procedimento.

O PRAC analisou a totalidade dos dados disponíveis, incluindo os ensaios clínicos, as meta-análises e as publicações, as respostas dos titulares das AIM, bem como o relatório do Grupo de Aconselhamento Científico sobre Problemas Cardiovasculares (SAG CVS). O PRAC considerou que há evidências consideráveis, provenientes dos ensaios clínicos de grandes dimensões e das meta-análises, que

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

demonstram conclusivamente que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, ARA ou aliscireno está associada a um aumento do risco de acontecimentos adversos, incluindo hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal, em comparação com a monoterapia, em particular em doentes com nefropatia diabética. Isto é particularmente preocupante, visto que estes doentes e os doentes com compromisso renal já têm uma grande propensão para desenvolver hipercalemia.

O PRAC considerou que os dados disponíveis sobre a eficácia indicam que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA não proporciona um benefício significativo na população de doentes em geral, apesar de haver evidências que sugeriram que algumas subpopulações de doentes poderão beneficiar dessa terapia com duplo bloqueio do SRA. Em particular, uma série de ensaios com doentes com insuficiência cardíaca têm mostrado que o facto de se adicionar um segundo agente com ação sobre o SRA pode reduzir os internamentos hospitalares por insuficiência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca, o que é considerado um parâmetro de avaliação final clínico significativo. Por conseguinte, o PRAC concluiu que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA não deve ser rotineiramente utilizada no tratamento de insuficiência cardíaca e não é recomendada na população em geral, apesar de poder beneficiar determinados doentes que permaneçam sintomáticos em monoterapia ou que não possam recorrer a terapias alternativas, incluindo eventualmente doentes com nefropatia diabética. O tratamento só deve ocorrer sob a supervisão de um especialista, sujeito a uma monitorização atenta e frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial.

O PRAC considerou que, em geral, os dados disponíveis sugerem fortemente que as preocupações identificadas relativamente à segurança e falta de eficácia são um efeito de classe, pelo que considerou que as conclusões da revisão se aplicam a todas as substâncias ativas envolvidas no procedimento.

O PRAC considerou que as preocupações identificadas durante este procedimento relativamente à segurança e falta de eficácia da terapêutica com duplo bloqueio do SRA podiam ser adequadamente resolvidas através de alterações na informação do medicamento, sem necessidade de outras medidas de minimização dos riscos. Por conseguinte, o PRAC concluiu que a informação do medicamento de todos os agentes com ação sobre o SRA deve ser revista de modo a refletir os riscos identificados e a fornecer diretrizes para prescritores e doentes. Introduziu-se um aviso para indicar que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, ARA ou aliscireno não é recomendada e, se considerada absolutamente necessária, só deve ocorrer sob a supervisão de um especialista, sujeita a uma monitorização atenta e frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial. Contudo, o PRAC especificou claramente, com base em dados dos estudos ONTARGET³ e VA NEPHRON-D⁴, que os inibidores da ECA e os ARA não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética. O PRAC também considerou que a contra-indicação, baseada nos dados do estudo ALTITUDE⁵, relativamente à utilização concomitante de inibidores da ECA ou ARA com produtos contendo aliscireno em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m²) era confirmada pelos dados adicionais revistos e que também devia ser implementada na informação do medicamento dos ARA e inibidores da ECA. No caso de medicamentos contendo candesartan e valsartan, que também estão autorizados no tratamento da insuficiência cardíaca, outras informações foram acordadas de modo a refletir o facto de que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA em associação com um inibidor da ECA pode ser benéfica em determinados doentes que não possam recorrer a outros tratamentos para a insuficiência cardíaca, desde que seja utilizada sob a supervisão de um especialista, sujeita a uma monitorização atenta e frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial.

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

Conclusão geral

O PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos agentes com ação sobre o SRA permanece favorável, incluindo no contexto da terapêutica com duplo bloqueio do SRA, sujeito às revisões acordadas na respetiva informação do medicamento.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC considerou o procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, iniciado pela Itália na sequência do surgimento de novas evidências sobre a eficácia e segurança da terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, para determinar se é necessário tomar medidas regulamentares em relação às Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos envolvidos neste procedimento;
- O PRAC analisou a totalidade dos dados disponíveis, incluindo os ensaios clínicos, as meta-análises e as publicações, as respostas dos titulares das AIM, bem como o relatório do Grupo de Aconselhamento Científico sobre Problemas Cardiovasculares;
- O PRAC considerou que há evidências consideráveis, em particular dos ensaios ONTARGET, ALTITUDE e VA NEPHRON-D, que demonstram conclusivamente que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associada a um aumento do risco de acontecimentos adversos, incluindo hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal, em comparação com a monoterapia;
- O PRAC considerou que os dados disponíveis sobre a eficácia indicam que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA não proporciona um benefício significativo na população em geral, apesar de determinadas subpopulações de doentes poderem beneficiar do tratamento, desde que ocorra apenas sob a supervisão de um especialista, sujeito a uma monitorização atenta e frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial;
- O PRAC considerou que as preocupações identificadas relativamente à segurança e falta de eficácia adicional da terapêutica com duplo bloqueio do SRA são um efeito de classe e que, por isso, as conclusões da revisão se aplicam a todas as substâncias ativas envolvidas neste procedimento;
- O PRAC considerou que as preocupações identificadas relativamente à segurança e falta de eficácia adicional da terapêutica com duplo bloqueio do SRA podem ser adequadamente resolvidas através de alterações na informação do medicamento, sem necessidade de outras medidas de minimização dos riscos,

consequentemente, o PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos agentes com ação sobre o SRA permanece favorável, desde que a respetiva informação do medicamento seja revista de modo a refletir as preocupações associadas à terapêutica com duplo bloqueio do SRA. Depois de considerar a questão, o PRAC recomendou uma alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os agentes com ação sobre o SRA.

2 – Explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças em relação à recomendação do PRAC

Após análise da recomendação do PRAC, o CHMP concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação. No entanto, o CHMP considerou serem necessárias pequenas alterações adicionais no texto proposto para o Resumo das Características do Medicamento. Foram feitas alterações na indicação relativa à insuficiência cardíaca na secção 4.4 para medicamentos contendo candesartan e nas secções 4.2 e 4.4 para medicamentos contendo valsartan, por forma a obter uma maior harmonização dos textos das duas substâncias. Além disso, foram feitas algumas alterações tipográficas e relacionadas com os modelos QRD. Em particular, a indicação das contra-indicações recomendadas pelo PRAC foram suprimidas da secção 5.1 (onde estavam propostas) e da secção 4.4 para o aliscireno, visto que já estavam propostas na secção 4.3, pelo que eram consideradas redundantes. Alterações correspondentes foram feitas, quando relevante, na informação do medicamento atualmente aprovada.

Parecer do CHMP

O CHMP, tendo considerado a recomendação do PRAC, concorda com a globalidade das conclusões científicas do PRAC e considera que as autorizações de introdução no mercado relativas aos agentes com ação sobre o SRA devem ser alteradas.

Anexo II

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e folheto informativo

Para medicamentos que contenham os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA) benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril e zofenopril, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou supressão do texto conforme apropriado) para refletir o texto acordado, como indicado abaixo.

I. Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

Para todos os inibidores da ECA com indicação na secção 4.1 que podem ser usados em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensores, deve ser adicionada a seguinte referência cruzada: "*(ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)*".

Secção 4.2 - Posologia e modo de administração

Para todos os inibidores da ECA com indicação na secção 4.2 que podem ser usados em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensores, deve ser adicionada a seguinte referência cruzada: "*(ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)*".

Secção 4.3 – Contraindicações

A contraindicação seguinte deve ser adicionada nesta secção:

"O uso concomitante de [Nome do Medicamento] com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1)."

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

O texto seguinte deve ser incorporado nesta secção:

"Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética."

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

O texto seguinte deve ser adicionado a esta secção:

“Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).”

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O texto seguinte deve ser adicionado a esta secção:

“Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.”

II. Folheto informativo

O texto seguinte deve ser incluído nas secções especificadas:

Secção 2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X<:>

- *“se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial”*

Advertências e precauções

Fale com o seu médico <ou> <, > <farmacêutico> <ou enfermeiro> antes de <tomar> <utilizar> X

- *“se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
- um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) (também conhecidos como sartans – por exemplo valsartan, telmisartan, irbesartan), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
- aliscireno”*

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não <tome> <utilize> X<:>”

Outros medicamentos e X

<Informe o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se estiver a <tomar> <utilizar>, ou tiver <tomado> <utilizado> recentemente, ou se vier a <tomar> <utilizar> outros medicamentos.>

“O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não <tome> <utilize> X<:>” e “Advertências e precauções”).”

Para medicamentos que contenham os antagonistas dos recetores da angiotensina II azilsartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan e telmisartan, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou supressão do texto conforme apropriado) para refletir o texto acordado, como indicado abaixo.

I. Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

Para todos os antagonistas dos recetores da angiotensina II com indicação na secção 4.1 que podem ser usados em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensores, deve ser adicionada a seguinte referência cruzada: "(ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Secção 4.2 - Posologia e modo de administração

Para antagonistas dos recetores da angiotensina II com indicação na secção 4.2 que podem ser usados em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensores, deve ser adicionada a seguinte referência cruzada: "(ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Secção 4.3 – Contraindicações

A contraindicação seguinte deve ser adicionada nesta secção:

"O uso concomitante de [Nome do Medicamento] com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1)."

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

O texto seguinte deve ser incorporado nesta secção:

"Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética."

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

O texto seguinte deve ser adicionado a esta secção:

“Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).”

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O texto seguinte deve ser adicionado a esta secção (para medicamentos contendo telmisartan que já possuem um texto extenso sobre o estudo ONTARGET na secção 5.1, o texto seguinte deve ser adicionado além do texto existente, que deve ser mantido):

“Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercalemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.”

II. Folheto informativo

O texto seguinte deve ser incluído nas secções especificadas:

Secção 2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X<:;>

- *“se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial”*

Advertências e precauções

Fale com o seu médico <ou> <, > <farmacêutico> <ou enfermeiro> antes de <tomar> <utilizar> X

- *“se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
- um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
- aliscireno*

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não <tome> <utilize> X<: >”

Outros medicamentos e X

<Informe o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se estiver a <tomar> <utilizar>, ou tiver <tomado> <utilizado> recentemente, ou se vier a <tomar> <utilizar> outros medicamentos.>

“O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não <tome> <utilize> X<: >” e “Advertências e precauções”).”

Para medicamentos que contenham candesartan, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou supressão do texto conforme apropriado) para refletir o texto acordado, como indicado abaixo.

I. Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

Para todos os medicamentos contendo candesartan com indicação na secção 4.1 que podem ser usados em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensores, deve ser adicionada a seguinte referência cruzada: "(ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Adicionalmente, a indicação existente na insuficiência cardíaca deve ser revista como se segue:

"Tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$) quando os inibidores da ECA não são tolerados ou como terapêutica associada a inibidores da ECA em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, apesar da terapêutica otimizada, quando os antagonistas dos recetores mineralocorticoides não são tolerados (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1)".

Secção 4.2 - Posologia e modo de administração

A seguinte referência cruzada deve ser adicionada à secção "Posologia na Hipertensão" (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)".

O texto seguinte deve ser adicionado na secção "Posologia na Insuficiência Cardíaca":

"[Nome do Medicamento] pode ser administrado com outro tratamento para a insuficiência cardíaca, incluindo inibidores da ECA, bloqueadores beta, diuréticos e digitálicos ou as associações destes medicamentos. [Nome do Medicamento] pode ser coadministrado com um inibidor da ECA em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, apesar da terapêutica padrão otimizada da insuficiência cardíaca, quando os antagonistas dos recetores mineralocorticoides não são tolerados. A associação de um inibidor da ECA, um diurético poupador de potássio e [Nome do Medicamento] não é recomendada e deve ser apenas considerada após uma avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1)."

Secção 4.3 – Contraindicações

A contraindicação seguinte deve ser adicionada nesta secção:

"O uso concomitante de [Nome do Medicamento] com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1)."

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

O texto seguinte deve ser incorporado nesta secção:

“Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.”

O texto seguinte deverá ser incorporado na secção “Insuficiência Cardíaca”:

“Terapêutica concomitante com um inibidor da ECA na insuficiência cardíaca

O risco de reações adversas, especialmente hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda), pode aumentar quando [Nome do Medicamento] é usado em associação com um inibidor da ECA. A associação tripla de um inibidor da ECA, um antagonista dos recetores mineralocorticoides e candesartan também não é recomendada. O uso destas associações deve estar sob supervisão de um especialista e sujeito a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.”

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

O texto seguinte deve ser adicionado a esta secção:

“Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).”

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O texto seguinte deve ser adicionado a esta secção:

“Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética. Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercalemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.”

II. Folheto informativo

O texto seguinte deve ser incluído nas secções especificadas:

Secção 1. O que é X e para que é utilizado

“X pode ser utilizado para tratar doentes adultos com insuficiência cardíaca com função reduzida do músculo cardíaco quando os inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) não podem ser utilizados ou em adição a inibidores da ECA quando os sintomas persistem apesar do tratamento e os antagonistas dos recetores mineralocorticoides (ARM) não podem ser utilizados (inibidores da ECA e ARM são medicamentos utilizados para o tratamento da insuficiência cardíaca).”

Secção 2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X<:>

- *“se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial”*

Advertências e precauções

Fale com o seu médico <ou> <, > <farmacêutico> <ou enfermeiro> antes de <tomar> <utilizar> X

- *“se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
- um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
- aliscireno*

- *se está a tomar um inibidor da ECA em conjunto com um medicamento que pertence à classe dos medicamentos conhecida como antagonistas dos recetores mineralocorticoides (ARM). Estes medicamentos são para o tratamento da insuficiência cardíaca (ver "Outros medicamentos e X")."*

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título "Não <tome> <utilize> X<:>"

Outros medicamentos e X

<Informe o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se estiver a <tomar> <utilizar>, ou tiver <tomado> <utilizado> recentemente, ou se vier a <tomar> <utilizar> outros medicamentos.>

"O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções:

- Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos "Não <tome> <utilize> X<:>" e "Advertências e precauções")."

- Se está a tomar um inibidor da ECA em conjunto com determinados medicamentos para tratar a insuficiência cardíaca, os quais são conhecidos como antagonistas dos recetores mineralocorticoides (ARM) (por exemplo espironolactona, eplerenona)."

Para medicamentos que contenham valsartan, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou supressão do texto conforme apropriado) para refletir o texto acordado, como indicado abaixo.

I. Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

Para medicamentos contendo valsartan com indicação na secção 4.1 que podem ser usados em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensores, deve ser adicionada a seguinte referência cruzada: "*(ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)*".

Adicionalmente, para medicamentos autorizados no tratamento da insuficiência cardíaca, a indicação existente na insuficiência cardíaca deve ser revista como se segue:

"Insuficiência Cardíaca

Tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca sintomática quando os inibidores da ECA não são tolerados ou em doentes intolerantes a bloqueadores beta como terapêutica adicional a inibidores da ECA quando os antagonistas dos recetores mineralocorticoides não podem ser usados (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1)."

Secção 4.2 - Posologia e modo de administração

Para medicamentos contendo valsartan com indicação na secção 4.2 que podem ser usados em monoterapia ou em associação com outros fármacos anti-hipertensores, deve ser adicionada a seguinte referência cruzada: "*(ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)*".

Adicionalmente, para medicamentos autorizados no tratamento da insuficiência cardíaca, o texto seguinte deve ser adicionado na secção "Insuficiência Cardíaca":

Valsartan pode ser administrado em associação com outras terapêuticas para a insuficiência cardíaca. Contudo, a associação tripla de um inibidor da ECA, valsartan e um bloqueador beta ou um diurético poupador de potássio não é recomendada (ver secções 4.4 e 5.1). A avaliação de doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal."

Secção 4.3 – Contraindicações

A contraindicação seguinte deve ser adicionada nesta secção:

"O uso concomitante de [Nome do Medicamento] com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1)."

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

O texto seguinte deve ser incorporado nesta secção:

"Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética."

Adicionalmente, para medicamentos autorizados no tratamento da insuficiência cardíaca, o texto seguinte deverá ser incorporado na secção "Insuficiência Cardíaca":

"Insuficiência Cardíaca

O risco de reações adversas, especialmente hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda), pode aumentar quando [Nome do Medicamento] é usado em associação com um inibidor da ECA. Em doentes com insuficiência cardíaca, a associação tripla de um inibidor da ECA, um bloqueador beta e [Nome do Medicamento] não demonstrou qualquer benefício clínico (ver secção 5.1). Esta associação aparentemente aumenta o risco de acontecimentos adversos, e é portanto não recomendada. A associação tripla de um inibidor da ECA, um antagonista dos recetores mineralocorticoides e valsartan também não é recomendada. O uso destas associações deve estar sob supervisão de um especialista e sujeito a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Deverá ter-se precaução ao iniciar a terapêutica em doentes com insuficiência cardíaca. A avaliação dos doentes com insuficiência cardíaca deve incluir sempre a avaliação da função renal (ver secção 4.2).

O uso de [Nome do Medicamento] em doentes com insuficiência cardíaca geralmente resulta em alguma redução da pressão arterial, mas a descontinuação da terapêutica devido a hipotensão sintomática contínua geralmente não é necessária quando as instruções posológicas fornecidas são seguidas (ver secção 4.2).

Em doentes cuja função renal possa depender da atividade do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (por exemplo doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da ECA tem sido associado com oligúria e/ou azotemia progressiva e, em casos raros, com insuficiência renal aguda e/ou morte. Como o valsartan é um antagonista dos recetores da angiotensina II, não pode ser excluído que o uso de [Nome do Medicamento] pode ser associado com o compromisso da função renal.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética."

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

O texto seguinte deve ser adicionado a esta secção:

“Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).”

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O texto seguinte deve ser adicionado a esta secção:

“Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.”

II. Folheto informativo

O texto seguinte deve ser incluído conforme aplicável nas secções especificadas:

Secção 1. O que é X e para que é utilizado

“X pode ser utilizado para o tratamento da insuficiência cardíaca sintomática em doentes adultos. X é utilizado quando um grupo de medicamentos chamados inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) (medicamentos para tratar a insuficiência cardíaca) não pode ser utilizado ou pode

ser utilizado adicionalmente a inibidores da ECA quando outros medicamentos para tratar a insuficiência cardíaca não podem ser utilizados.”

Secção 2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X<:>

- *“se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial”*

Advertências e precauções

Fale com o seu médico <ou> <,> <farmacêutico> <ou enfermeiro> antes de <tomar> <utilizar> X

- *“se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
- um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
- aliscireno*
- *se está a tomar um inibidor da ECA em conjunto com determinados medicamentos para tratar a insuficiência cardíaca, os quais são conhecidos como antagonistas dos recetores mineralocorticoides (ARM). (por exemplo espironolactona, eplerenona) ou bloqueadores beta (por exemplo metoprolol).*

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não <tome> <utilize> X<:>”

Outros medicamentos e X

<Informe o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se estiver a <tomar> <utilizar>, ou tiver <tomado> <utilizado> recentemente, ou se vier a <tomar> <utilizar> outros medicamentos.>

“O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não <tome> <utilize> X<:>” e “Advertências e precauções”).”

Se está a tomar um inibidor da ECA em conjunto com determinados medicamentos para tratar a insuficiência cardíaca, os quais são conhecidos como antagonistas dos recetores mineralocorticoides (ARM) (por exemplo espironolactona, eplerenona) ou bloqueadores beta (por exemplo metoprolol).”

Para medicamentos que contenham aliscireno, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou supressão do texto conforme apropriado) para refletir o texto acordado, como indicado abaixo.

I. Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.3 – Contraindicações

A contraindicação seguinte deve estar refletida nesta secção:

“O uso concomitante de [Nome do Medicamento] com um inibidor da ECA ou antagonista dos recetores da angiotensina II é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).”

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

O texto seguinte deve estar refletido nesta secção:

“Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Foram notificadas hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente se associando medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). O duplo bloqueio do SRAA através da associação de aliscireno com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II, é portanto, não recomendado. Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

O texto seguinte deve ser adicionado a esta secção:

“Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).”

II. Folheto informativo

O texto seguinte deve ser incluído nas secções especificadas:

Secção 2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X<:>

- *“se tem diabetes mellitus ou função renal diminuída e está a ser tratado com uma das seguintes classes de medicamentos usados para tratar a pressão arterial:*

- um inibidor da ECA tais como enalapril, lisinopril, ramipril,
ou
- um antagonista dos recetores da angiotensina II tais como valsartan, telmisartan,
irbesartan."

Advertências e precauções

**Fale com o seu médico <ou> <, > <farmacêutico> <ou enfermeiro> antes de <tomar>
<utilizar> X**

- "se está a tomar um medicamento das seguintes classes, usado para tratar a pressão arterial elevada:
- um inibidor da ECA tais como enalapril, lisinopril, ramipril.
ou
- um antagonista dos recetores da angiotensina II tais como valsartan, telmisartan,
irbesartan."

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título "Não <tome> <utilize> X<: > "

Outros medicamentos e X

"se está a tomar um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) ou um inibidor da ECA, (ver também informação sob os títulos "Não <tome> <utilize> X<: > " e "Advertências e precauções")."