

Лондон, 18 февруари 2009 г.
Документ за справка EMEA/CHMP/114728/2009
EMA/H/A-30/998

**Въпроси и отговори относно процедурата за сезиране за
Diovan филмирани таблетки и твърди капсули,
съдържащи валсартан 40, 80, 160 или 320 mg**

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) приключва преразглеждането на Diovan (и сродни имена).

Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) към Агенцията заключава, че има нужда от съгласуване на информацията за предписване на Diovan в Европейския съюз (ЕС) и Европейското икономическо пространство (ЕИП).

Преразглеждането се извършва в рамките на процедура за сезиране по „член 30“¹.

Какво представлява Diovan?

Diovan принадлежи към клас лекарства, известни като ангиотензин-II рецепторни антагонисти, които помагат за контрол на високото кръвно налягане. Ангиотензин II е вещество в организма, което причинява вазоконстрикция и по този начин предизвиква повишаване на кръвното налягане. Diovan действа чрез блокиране на ефекта на ангиотензин II. В резултат на това кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

Diovan може да се прилага за лечение на пациенти с хипертония (високо кръвно налягане), пациенти, които току-що са прекарали инфаркт (между 12 часа и 10 дни по-рано) или пациенти със сърдечна недостатъчност, когато показват признаци, че сърцето им не работи на пълен капацитет, например задух и подуване на ходилата и краката поради натрупване на течност. При сърдечна недостатъчност Diovan се прилага, когато другите видове лекарства, прилагани при сърдечна недостатъчност, например инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) или бета-блокери, са неприложими. Може да се прилага самостоятелно или в комбинация с АСЕ инхибитори.

При тези заболявания могат да се прилагат всички дозировки с изключение на най-ниската (40 mg), която не може да се прилага за лечение на хипертония. Дозировката от 320 mg не е налична на всички пазари.

Също така Diovan е наличен в ЕС и ЕИП под следните търговски имена: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovane, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg, и Varexan. Компанията, която го предлага, е Novartis.

Причини за преразглеждането на Diovan?

Diovan е разрешен в Европейския съюз (ЕС) по национални процедури. Това води до различия между държавите-членки относно начина, по който лекарството може да се прилага, както се вижда по разликите в кратките характеристики на продукта (КХП), означенията върху опаковката и листовките в страните, където се предлага продуктът. Diovan е определен от

¹ Член 30 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, сезиране на основание на различаващи се решения, приети от държавите-членки.

Координационната група за процедурата по взаимно признаване и децентрализираната процедура – продукти за хуманна употреба (CMD(h)) като продукт, подлежащ на съгласуване. На 30 май 2008 г. Европейската комисия сезира Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) с цел съгласуване на разрешенията за употреба за Diovan в ЕС и ЕИП.

Какви са заключенията на CHMP?

В светлината на представените данни и научното обсъждане в рамките на Комитета CHMP счита, че КХП, означенията върху опаковката и листовките трябва да бъдат съгласувани в рамките на ЕС.

Областите, подлежащи на съгласуване, са:

Терапевтични показания

CHMP одобрява употребата на Diovan за „лечение на есенциална хипертония“. Комитетът заключава също, че дозата от 320 mg осигурява умерено, но статистически значимо, допълнително понижаване на кръвното налягане, в сравнение със 160 mg и подобно умерено повишаване на контрола на кръвното налягане.

CHMP обсъжда също показанията за лечение на сърдечна недостатъчност и след наскоро прекаран миокарден инфаркт. Комитетът отбелязва, че някои държави-членки имат ограничение за приложението на Diovan след миокарден инфаркт само при пациенти, които не понасят ACE инхибитори. Но като се има предвид, че прилаган самостоятелно, валсартан е поне толкова ефективен, колкото каптоприл (ACE инхибитор), прилаган самостоятелно за намаляване на общата смъртност след остър миокарден инфаркт, CHMP одобрява съгласуваното показание: *Лечение на клинично стабилни пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност или асимптоматична левокамерна систолна дисфункция след наскоро прекаран (12 часа – 10 дни) миокарден инфаркт.*

Дозировка и начин на приложение

CHMP обсъжда три области, по отношение на които има различия:

- употребата на Diovan с ACE инхибитори и бета-блокери (тройна комбинация) при хронична сърдечна недостатъчност,
- как да се повишават дозите,
- препоръчителна дозировка при пациенти с бъбречни и чернодробни нарушения.

Като имат предвид резултатите от проучванията, където се използва лечението с тройна комбинация (напр. проучване, наречено VALIANT), CHMP отбелязва, че тъй като няма повишена смъртност при пациенти, приемащи и трите лекарства, не трябва да има съмнения относно тройната комбинация. Въпреки това Комитетът се съгласява, че такава комбинация не трябва да се препоръчва, докато не се представят повече доказателства в подкрепа на положителното съотношение полза/риск. В заключение CHMP одобрява следния текст:

„Препоръчителната начална доза за Diovan е 40 mg, два пъти дневно. Повишаването на дозата до 80 и 160 mg, два пъти дневно трябва да се извършва на интервали от най-малко две седмици, до най-високата доза, която се понася от пациента. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на приеманите заедно с него диуретици. Максималната дневна доза, прилагана при клиничните изпитвания, е 320 mg, разделена в отделни приеми.

Валсартан може да се прилага с други лекарства за лечение на сърдечна недостатъчност. Въпреки това тройната комбинация на ACE инхибитор, бета-блокери и валсартан не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.1). Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да включва оценка на бъбречната функция.“

Противопоказания

CHMP отбелязва, че има различия в това дали приложението на Diovan трябва да е противопоказно за пациенти с бъбречна недостатъчност. Като оценява наличните данни, CHMP се съгласява, че валсартан 80 mg може да се използва като начална доза при пациенти с

намалена бъбречна функция. Комитетът отбелязва, че няма проучване за валсартан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, но не идентифицира възможен проблем, свързан с безопасността, ако основният път на елиминиране на валсартан е чрез храносмилането (жлъчката), а не бъбречния път. Поради това СНМР препоръчва премахване на противопоказанието.

Въпреки това, тъй като Diovan се елиминира чрез жлъчния път, СНМР се съгласява, че той трябва да бъде противопоказан за пациенти с тежки чернодробни заболявания и „не трябва да се прилага при пациенти с тежки чернодробни нарушения, цироза или запушване на жлъчните пътища“.

СНМР координира също противопоказанието за приложението на Diovan по време на бременност или кърмене с актуалните препоръки на експертите по фармакологична бдителност и препоръчва противопоказанието при бременност да бъде премахнато, а препоръката за приложение по време на кърмене да бъде: „Поради липса на информация относно приложението на валсартан по време на кърмене Diovan (валсартан) не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установени показатели за безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или дете, родено преди термина“.

Специални мерки за безопасност

СНМР отчита необходимостта да се съгласуват редица мерки за безопасност при приложение:

- едновременно приложение на други лекарствени продукти, съдържащи или повишаващи нивото на калий. СНМР одобрява следния текст: „Ако лекарствен продукт, влияещ на нивата на калий, се счита за необходим в комбинация с валсартан, се препоръчва контролиране на плазмените нива на калий“.
- пациенти с чернодробно нарушение или холестаза (нарушено отделяне на жлъчката). Комитетът се съгласява, че няма нужда от коригиране на първоначалната доза при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция. Въпреки това дозата валсартан не трябва да превишава 80 mg при пациенти с холестаза и следва да се прилага внимателно. СНМР одобрява следния текст:
Не се изисква коригиране на дозировката при пациенти с креатининов клирънс >10ml/min. При пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение без холестаза дозата валсартан не трябва да превишава 80 mg (виж точка 4.4).

СНМР обновява и други части от информацията за продукта, за да ги съгласува с новите налични данни. Изменената информация за лекари и пациенти може да се намери [ТУК](#).

За публикуване с пълна документация след решение на Комисията:

Европейската комисия издава решение на 16 февруари 2009 г.

Докладчик:	Д-р Alar Irs (Естония)
Съдокладчик:	Д-р Liv Mathison (Норвегия)
Начало на процедурата за сезиране:	24 април 2008 г.
Отговори на компанията, предоставени на:	20 октомври 2008 г.
Дата на становището:	20 ноември 2008 г.