

Λονδίνο, 18 Φεβρουαρίου 2009
Αρ. πρωτ. EMEA/150564/2009
EMEA/H/A-30/998

**Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την παραπομπή για το
Diovan επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και σκληρά καψάκια
που περιέχουν βαλσαρτάνη 40, 80, 160 ή 320 mg**

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ολοκλήρωσε την επανεξέταση του Diovan (και των συναφών ονομασιών).

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη εναρμόνισης των πληροφοριών συνταγογράφησης του Diovan στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) και στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο (ΕΟΧ).

Η επανεξέταση πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 30¹.

Τι είναι το Diovan;

Το Diovan ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων γνωστών ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, τα οποία βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Η αγγειοτασίνη II είναι μια ουσία στον οργανισμό που προκαλεί τη σύσφιξη των αγγείων, προκαλώντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το Diovan δρα αναστέλλοντας την επίδραση της αγγειοτασίνης II και, κατά συνέπεια, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και μειώνεται η αρτηριακή πίεση.

Το Diovan μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενών με υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση), ασθενών που υπέστησαν πρόσφατα καρδιακή προσβολή (από 12 ώρες έως 10 ημέρες πριν) ή ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίζουν ενδείξεις καρδιακής υπολειτουργίας, όπως δυσκολία κατά την αναπνοή και οίδημα στα πόδια και στα πόδια που οφείλεται σε κατακράτηση υγρών. Στις περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, το Diovan χρησιμοποιείται όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλοι τύποι φαρμάκων που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας όπως οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) ή οι βήτα αναστολείς. Το Diovan μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με αναστολείς ACE.

Για τη θεραπεία αυτών των νόσων μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλες οι περιεκτικότητες, εκτός από τη μικρότερη περιεκτικότητα (40 mg), η οποία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υπέρτασης. Η περιεκτικότητα των 320 mg δεν έχει κυκλοφορήσει σε όλες τις αγορές.

Το Diovan διατίθεται στην ΕΕ και στον ΕΟΧ με διάφορες εμπορικές ονομασίες: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovane, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg και Varexan. Η παρασκευάστρια εταιρεία είναι η Novartis.

Για ποιούς λόγους επανεξετάστηκε το Diovan;

Το Diovan έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) μέσω εθνικών διαδικασιών. Το γεγονός αυτό οδήγησε σε αποκλίσεις μεταξύ των κρατών μελών όσον αφορά τον τρόπο χρήσης του φαρμάκου, όπως διαπιστώνεται στις διαφορές που παρατηρούνται στις περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), στην επισήμανση και στα φύλλα οδηγιών χρήσης στις χώρες

¹ Άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως τροποποιήθηκε, για τη διαδικασία παραπομπής λόγω διαφορετικών αποφάσεων που ελήφθησαν από τα κράτη μέλη.

στις οποίες διατίθεται το προϊόν. Η ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)) χαρακτήρισε το Diovon ως προϊόν για το οποίο απαιτείται εναρμόνιση. Στις 30 Μαΐου 2008, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή παρέπεμψε το ζήτημα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) με σκοπό την εναρμόνιση των αδειών κυκλοφορίας του Diovon στη ΕΕ και στον ΕΟΧ.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής, διατύπωσε τη γνώμη ότι οι ΠΧΠ, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης πρέπει να εναρμονιστούν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Στα σημεία που πρέπει να εναρμονιστούν περιλαμβάνονται:

Θεραπευτικές ενδείξεις

Η CHMP ενέκρινε τη χρήση του Diovon στη «*θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης*». Η επιτροπή απεφάνθη επίσης ότι η δόση των 320 mg παρέχει μέτρια, αλλά στατιστικά σημαντική, πρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τη δόση των 160 mg και ομοίως μέτρια αύξηση του βαθμού ελέγχου της αρτηριακής πίεσης.

Η CHMP συζήτησε επίσης τις ενδείξεις για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και τη θεραπεία μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ). Η επιτροπή επεσήμανε ότι ορισμένα κράτη μέλη είχαν επιβάλλει περιορισμούς στη χρήση του Diovon μετά από ΕΜ σε ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στους αναστολείς ACE (ΜΕΑ). Λαμβανομένου όμως υπόψη ότι η μονοθεραπεία βαλσαρτάνης είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική με τη μονοθεραπεία καπτοπρίλης (αναστολέας ACE) για τη μείωση της συνολικής θνησιμότητας μετά από οξύ ΕΜ, η CHMP υιοθέτησε την εναρμονισμένη ένδειξη: *Θεραπεία κλινικά σταθερών ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια ή ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μετά από πρόσφατο (12 ώρες – 10 ημέρες) έμφραγμα του μυοκαρδίου.*

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η CHMP συζήτησε τρεις τομείς στους οποίους παρατηρήθηκαν αποκλίσεις:

- τη χρήση του Diovon σε συνδυασμό με αναστολείς ACE και βήτα αναστολείς (τριπλός συνδυασμός) για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια,
- τον τρόπο διαχείρισης της αύξησης δόσεων,
- την προτεινόμενη δοσολογία για ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία.

Εξετάζοντας τα αποτελέσματα των μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε θεραπεία τριπλού συνδυασμού (όπως η μελέτη VALIANT), η CHMP επεσήμανε ότι καθώς δεν υπήρξε αύξηση στη θνησιμότητα σε ασθενείς που έλαβαν και τα τρία φάρμακα, κατά συνέπεια δεν πρέπει να υπάρχει καμία ανησυχία σχετικά με τον τριπλό συνδυασμό. Ωστόσο, η επιτροπή συμφώνησε ότι ο εν λόγω συνδυασμός δεν πρέπει να προτείνεται στους ασθενείς έως ότου προκύψουν περισσότερα στοιχεία προς τεκμηρίωση της θετικής σχέσης οφέλους/κινδύνου. Συμπερασματικά, η CHMP υιοθέτησε το ακόλουθο κείμενο:

«Η προτεινόμενη δόση έναρξης του Diovon είναι 40 mg δύο φορές την ημέρα. Η αύξηση της δοσολογίας σε 80 mg και 160 mg δύο φορές την ημέρα πρέπει να πραγματοποιείται σταδιακά, με τη μεσολάβηση χρονικού διαστήματος τουλάχιστον δύο εβδομάδων πριν από τη χορήγηση της μεγαλύτερης δόσης, ανάλογα με την ανεκτικότητα που εμφανίζει ο ασθενής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη μείωση της δόσης διουρητικών σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησής τους. Η μέγιστη ημερήσια δόση που χορηγήθηκε στις κλινικές δοκιμές είναι 320 mg σε διηρεμένες δόσεις. Η βαλσαρτάνη μπορεί να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες για την καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, ο τριπλός συνδυασμός αναστολέα ACE, βήτα αποκλειστή και βαλσαρτάνης δεν συνιστάται (βλέπε ενότητες 4.4 και 5.1). Η αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει πάντα να περιλαμβάνει την αξιολόγηση της νεφρικής τους λειτουργίας».

Αντενδείξεις

Η CHMP επεσήμανε ότι υπήρξε διαφωνία σχετικά με το εάν η χρήση του Diovan πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Μετά από την αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP συμφώνησε με τη χρήση 80 mg βαλσαρτάνης ως δόσης έναρξης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η επιτροπή επεσήμανε ότι δεν έχει διενεργηθεί καμία μελέτη της βαλσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο δεν εντόπισε κάποιο πιθανό ζήτημα ασφάλειας, καθώς η βασική οδός αποβολής της βαλσαρτάνης είναι μέσω του πεπτικού συστήματος (χοληφόρος οδός) και όχι μέσω των νεφρών. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε τη διαγραφή της αντένδειξης.

Ωστόσο, επειδή το Diovan αποβάλλεται μέσω της χοληφόρου οδού, η CHMP συμφώνησε ότι η χρήση του πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρές ηπατικές νόσους και ότι «δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, κίρρωση ή απόφραξη των χοληφόρων».

Η CHMP εναρμόνισε επίσης την αντένδειξη για τη χρήση του Diovan κατά την κύηση και τη γαλουχία με τις πρόσφατες εισηγήσεις των εμπειρογνομόνων σε θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε τη διαγραφή της αντένδειξης για την κύηση και τη διατύπωση της σύστασης για τη χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας ως εξής: «Λόγω έλλειψης πληροφοριών σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά τη γαλουχία, το Diovan (βαλσαρτάνη) δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένες εικόνες ασφαλείας κατά τη γαλουχία, ειδικότερα κατά τη γαλουχία νεογέννητων ή πρόωρων βρεφών».

Ειδικές προφυλάξεις

Η CHMP έκρινε απαραίτητη την εναρμόνιση ορισμένων προφυλάξεων κατά τη χρήση:

- ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ή αυξάνουν τα επίπεδα καλίου. Η CHMP υιοθέτησε το ακόλουθο κείμενο: «Εάν ένα φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου κρίνεται απαραίτητο σε συνδυασμό με τη βαλσαρτάνη, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου στο πλάσμα».
- ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή χολόσταση (διαταραχές στην αποβολή της χολής). Η επιτροπή συμφώνησε ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg σε ασθενείς με χολόσταση και πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Η CHMP υιοθέτησε το ακόλουθο κείμενο:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >10 ml/min. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg (βλέπε ενότητα 4.4).

Η CHMP προέβη επίσης στην επικαιροποίηση άλλων τμημάτων των πληροφοριών του προϊόντος προκειμένου να είναι εναρμονισμένα με τα νέα διαθέσιμα δεδομένα. Οι τροποποιημένες πληροφορίες για τους γιατρούς και τους ασθενείς διατίθενται [εδώ](#).

Να δημοσιευτεί συνοδευόμενο από την πλήρη τεκμηρίωση μετά την απόφαση της Επιτροπής:

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής εκδόθηκε στις 16 Φεβρουαρίου 2009.

Εισηγητής:	Δρ Alar Irs (Εσθονία)
Συνεισηγητής:	Δρ Liv Mathison (Νορβηγία)
Ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας παραπομπής:	24 Απριλίου 2008
Ημερομηνίας υποβολής απαντήσεων της εταιρείας:	20 Οκτωβρίου 2008
Ημερομηνία έκδοσης γνώμης:	20 Νοεμβρίου 2008