



European Medicines Agency

London, 18. veebruar 2009
Viide: EMEA/150566/2009
EMA/H/A-30/998

Teave Diovani õhukese polümeerkattega tablettide ja kõvakapslite (valsartaan 40 mg, 80 mg, 160 mg või 320 mg) esildismenetluse kohta

Euroopa Ravimiamet on lõpetanud Diovani (ja sarnaste nimetuste) kohta tehtud taotluse läbivaatamise. Inimravimite komitee otsustas, et Euroopa Liidus ja Euroopa Majanduspiirkonnas on vaja ühtlustada Diovani määramisega seotud teave.

Taotlus vaadati läbi artikli 30¹ kohase esildismenetluse korras.

Mis on Diovan?

Diovan kuulub kõrgvererõhu ravimiseks kasutatavate angiotensiin-II retseptori antagonistideks nimetatavate ravimite rühma. Angiotensiin-II on organismis leiduv aine, mis põhjustab veresoonte ahenemist ja vererõhu tõusu. Diovan blokeerib angiotensiin-II toime, lõdvestades veresooni ja alandades sellega vererõhku.

Diovani võib kasutada nende patsientide raviks, kellel on hüpertensioon (kõrge vererõhk) või kellel on hiljuti (12 tundi kuni 10 päeva varem) olnud müokardiinfarkt (südamelihase infarkt) või kellel on südamepuudulikkus, mille korral esinevad südame puudulikule talitlusele viitavad nähud, nagu õhupuudustunne ning vedeliku kogunemisest tingitud jalalaba- ja sääretursed. Südamepuudulikkuse korral kasutatakse Diovani siis, kui muid südamepuudulikkuse ravimeid, näiteks angiotensiinkonvertaasi (ACE) inhibiitoreid või beetablokaatoreid, ei saa kasutada. Diovani võib kasutada üksi või koos ACE-inhibiitoritega.

Kõigi nende haiguste korral võib kasutada ravimi mis tahes tugevust, välja arvatud hüpertensiooni korral väikseimat tugevust (40 mg). Ravimit tugevusega 320 mg ei turustatud kõigis asjaomastes riikides.

Diovan võib Euroopa Liidus ja Euroopa Majanduspiirkonnas olla müügil ka teiste nimetuste all: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovine, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg ja Varexan. Ravimit turustab ettevõtte Novartis.

Miks Diovani taotlus uuesti üle vaadati?

Diovan on Euroopa Liidus heaks kiidetud riiklike menetluste kaudu. Sel põhjusel ravimi kasutamiskiisiid eri liikmesriikides ei ühti: riikides, kus ravim on müügil, on ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendimärgistus ja pakendi infoleht erinev. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimise nimetas Diovani ühtlustamist vajavaks ravimiks.

30. mail 2008 tegi Euroopa Komisjon inimravimite komiteele esildise, et ühtlustada Euroopa Liidus ja Euroopa Majanduspiirkonnas Diovani müügiload.

Mis on inimravimite komitee järeldused?

Esitatud andmetele ja komiteesisesele arutelule tuginedes jõudis komitee arvamusele, et ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistused ja pakendi infolehed tuleb kogu Euroopa Liidus ühtlustada.

Ühtlustamist vajavad valdkonnad on järgmised:

¹ Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikkel 30 – esildis juhul, kui liikmesriigid on vastu võtnud erinevad otsused.

Näidustused

Inimravimite komitee kinnitas Diovani näidustuseks „essentsiaalse hüpertensiooni ravi”. Komitee oli arvamisel, et 320 mg annusega saadakse mõõdukas, kuid statistiliselt oluline täiendav vererõhu langus võrreldes 160 mg annusega ja samaväärne mõõdukas vererõhu reguleerimiskiiruse paranemine.

Inimravimite komitee arutas ka südamepuudulikkuse ja hiljutise müokardiinfarkti ravi näidustusi. Komitee märkis, et mõni liikmesriik oli piiranud Diovani kasutamist müokardiinfarktiga patsientidel vaid nende patsientidega, kes ACE-inhibiitoreid ei talunud. Arvestades seda, et valsartaan üksi on ägeda müokardiinfarkti järel kogusuremuse vähendamisel vähemalt sama efektiivne kui kaptopriil (teatud ACE-inhibiitor), kinnitas inimravimite komitee järgmise ühtlustatud näidustuse: „*Kliiniliselt stabiilsete sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientide või asümptomaatilise vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga patsientide ravi pärast hiljutist (12 tundi kuni 10 päeva) müokardiinfarkti.*”

Annustamine ja manustamisviis

Inimravimite komitee arutas kolme erinevuste valdkonda:

- Diovani kasutamine koos ACE-inhibiitorite ja beetablokaatoritega (kolmikkombinatsioon) kroonilise südamepuudulikkuse korral,
- annuse suurendamise ohjamine,
- annustamissoovitused neeru- ja maksakahjustusega patsientidel.

Analüüsides kolmikkombinatsioonravi kasutanud uuringute (nt VALIANT-uuringu) tulemusi, märkis inimravimite komitee, et kuna suremus kõiki kolme ravimit saanud patsientidel ei suurenenud, ei peaks kolmikkombinatsiooni kasutamine andma põhjust ettevaatlikkuseks. Komitee oli siiski arvamisel, et kombinatsiooni võib soovitada alles siis, kui selgub rohkem tõestusmaterjali kasulikkuse ja riski positiivse suhte toetuseks. Kokkuvõttes kinnitas inimravimite komitee järgmise teksti: „*Diovani soovitatav algannus on 40 mg kaks korda ööpäevas. Annuse suurendamine 80 mg ja 160 mg-ni kaks korda ööpäevas peab toimuma vähemalt kahe nädalase vahega patsiendi poolt talutava suurima annuseni. Kaaluma peab samal ajal manustatavate diureetikumide annuse vähendamist. Kliinilistes uuringutes oli suurim ööpäevane annus 320 mg, mis manustati jagatud annustena.*

Valsartaani võib manustada koos südamepuudulikkuse teiste ravimitega. ACE-inhibiitori, beetablokaatori ja valsartaani kolmikkombinatsiooni kasutamine ei ole siiski soovitatav (vt lõik 4.4 ja 5.1). Südamepuudulikkusega patsientide hindamine peab alati hõlmama neerutalitluse hindamist.”

Vastunäidustused

Inimravimite komitee märkis, et teave ei ühtinud küsimuses, kas Diovani kasutada neerupuudulikkusega patsientidel. Pärast olemasolevate andmete hindamist jõudis inimravimite komitee otsusele, et vähenenud neerutalitlusega patsientidel võib algannusena kasutada valsartaani 80 mg annust. Komitee märkis, et raske neerupuudulikkusega patsientidel ei ole valsartaani toimet uuritud, kuid komitee ei tuvastanud võimalikke ohutusprobleeme, sest valsartaan eraldub organismist peamiselt seedekulglalt (sapi) ja mitte neerude kaudu. Sel põhjusel soovitas inimravimite komitee selle vastunäidustuse eemaldada.

Et Diovan eraldub organismist sapi kaudu, jõudis inimravimite komitee siiski otsusele, et Diovan peaks olema vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele ja „*Diovani ei tohi manustada raske maksapuudulikkuse, -tsirroosi või sapiteede obstruktsiooniga patsientidele.*”

Samuti kooskõlastas inimravimite komitee Diovani kasutamise vastunäidustuse raseduse või imetamise ajal ravimiohutuse järelevalve ekspertide hiljutiste soovitustega ning soovitas eemaldada rasedusaegse kasutamise vastunäidustuse ja lisada imetamise ajaks järgmise soovitusel: „*Andmete puudumise tõttu valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal ei ole Diovani (valsartaani) kasutamine soovitatav ja eelistatavad on teised paremini teadaoleva imetamisaegse ohutusprofiiliga ravimid, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.*”

Erihoiatused

Inimravimite komitee kaalus vajadust ühtlustada mitut kasutamisaegset ettevaatusmeedet:

- kaaliumi sisaldavate või kaaliumi sisaldust suurendavate teiste ravimite samaaegne kasutamine. Inimravimite komitee kinnitas järgmise teksti: „*Kui vajalikuks peetakse mõne kaaliumi sisaldust mõjutava ravimi kasutamist koos valsartaaniga, on soovitatav jälgida plasma kaaliumisisaldust.*”;
 - maksakahjustuse või kolestaasiga (sapipais) patsiendid. Komitee jõudis arvamusele, et maksatalitluse kerge kuni mõõduka häirega patsientidel ei ole algannust vaja kohandada. Valsartaani annus ei tohi kolestaasiga patsientidel siiski ületada 80 mg ning seda tuleb neil kasutada ettevaatusega. Inimravimite komitee kinnitas järgmise teksti: „*Patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on > 10 ml/min, ei ole annust kohandada vaja. Kerge kuni mõõduka, kolestaasita maksakahjustuse korral ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg (vt lõik 4.4).*”
- Inimravimite komitee uuendas ka teisi ravimiteabe osi, et need oleksid kooskõlas uute andmetega. Parandatud teave arstidele ja patsientidele on [siin](#).

Avaldamiseks koos täieliku dokumentatsiooniga pärast komisjoni otsust.

Euroopa Komisjon tegi otsuse 16. veebruaril 2009.

Ettekandja:	dr Alar Irs (Eesti)
Kaasettekandja:	dr Liv Mathison (Norra)
Esildismenetluse alguse kuupäev:	24. aprill 2008
Ettevõtte esitas vastused:	20. oktoober 2008
Arvamuse kuupäev:	20. november 2008