



European Medicines Agency

Lontoo, 18. helmikuuta 2009

Viite: EMEA/150567/2009

EMA/H/A-30/998

Kysymyksiä ja vastauksia lausuntopyynnöstä, joka koskee kalvopäällysteisiä Diovan-tabletteja ja kovia kapseleita, jotka sisältävät 40, 80, 160 tai 320 mg valsartaania

Euroopan lääkevirasto (EMA) on saattanut Diovania (ja sen liitännäisnimiä) koskevan tarkistuksen päätökseen.

Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) totesi, että Diovanin määräämistä koskevia tietoja on yhdenmukaistettava Euroopan unionissa (EU) ja Euroopan talousalueella (ETA).

Tarkistus suoritettiin ns. 30 artiklan lausuntopyynnön mukaisesti¹.

Mitä Diovan on?

Diovan kuuluu angiotensiini II-reseptorin salpaajiin, jotka auttavat pitämään korkean verenpaineen hallinnassa. Angiotensiini II on aine, joka supistaa verisuonia ja saa näin verenpaineen kohoamaan. Diovan estää angiotensiini II:n vaikutusta. Näin verisuonet rentoutuvat, ja verenpaine laskee.

Diovania voidaan käyttää hypertension (korkean verenpaineen) hoitoon potilailla, joilla on juuri ollut sydänkohtaus (vähintään 12 tuntia ja enintään 10 vuorokautta aiemmin), tai potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa ja joilla esiintyy merkkejä sydämen vajaatoiminnasta, kuten hengenahdistusta sekä nesteen kerääntymisen aiheuttamaa jalkojen ja säärtien turpoamista. Sydämen vajaatoiminnan yhteydessä Diovania käytetään silloin, kun ei voida käyttää muita sydämen vajaatoiminnan hoidossa käytettäviä lääkevalmisteita, kuten angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjiä tai beetasalpaajia. Sitä voidaan käyttää yksin ja yhdessä ACE:n estäjien kanssa.

Näiden sairauksien hoidossa voidaan käyttää kaikkia vahvuuksia lukuunottamatta pienintä (40 mg:n) vahvuutta, jota ei voida käyttää korkean verenpaineen hoitoon. 320 mg:n vahvuutta ei ollut saatavilla kaikilla markkinoilla.

Diovan saattaa olla saatavilla EU:ssa ja Euroopan talousalueella myös muilla kauppanimikkeillä: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovine, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg ja Varexan. Valmistetta myy Novartis-yhtiö.

Miksi Diovan tarkistettiin?

Diovanilla on myyntilupa Euroopan unionin (EU) alueella kansallisten menettelyiden nojalla. Tämä on johtanut jäsenvaltioiden välillä eroihin siinä, miten valmistetta voidaan käyttää, niin kuin ilmenee eroista, joita on havaittu valmistetta myyvien maiden valmisteyhteenvedoissa, myyntipäällysmarkkinnoissa ja pakkausselosteissa. Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) on havainnut, että Diovanin käyttöä on yhdenmukaistettava.

Euroopan komissio siirsi asian 30. toukokuuta 2008 lääkevalmistekomitealle (CHMP) yhdenmukaistaakseen Diovanin myyntiluvat EU:ssa ja Euroopan talousalueella.

¹ Muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artikla, lausuntopyyntö jäsenvaltioiden tekemien eriävien päätösten nojalla.

Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Toimitettujen tietojen ja komitean tieteellisen käsittelyn valossa lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausselosteet on yhdenmukaistettava koko EU:ssa.

Yhdenmukaistetut osiot ovat seuraavat:

Käyttöaiheet

Lääkevalmistekomitea hyväksyi Diovanin käytön "*essentiaalin hypertension hoidossa*". Komitea katsoi myös, että 320 mg:n annos tarjoaa kohtalaisen mutta tilastollisesti merkittävän verenpaineen lisävähennyksen verrattuna 160 mg:n annokseen ja samalla tavoin kohtalaisen lisäyksen verenpaineen hallinnassa.

Lääkevalmistekomitea käsitteli myös sydämen vajaatoimintaa ja äskettäistä sydäninfarktia koskevia käyttöaiheita. Komitea pani merkille, että joissakin jäsenvaltioissa Diovanin myokardiaalisen infarktin jälkeinen käyttö oli rajoitettu potilaisiin, jotka eivät siedä ACE:n estäjiä. Ottaen kuitenkin huomioon, että monoterapiana annettuna valsartaani on vähintään yhtä tehokasta kuin kaptopriili (eräs ACE:n estäjä) kokonaiskuolleisuuden vähentämisessä akuutin myokardiaalisen infarktin jälkeen, lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhdenmukaistetun käyttöaiheen: *Kliinisesti vakaiden, symptomaattisesta sydämen vajaatoiminnasta tai asymptomaattisesta vasemman kammion systolisesta vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoito äskettäisen (12 tuntia – 10 vuorokautta) myokardiaalisen infarktin jälkeen.*

Annostus ja antotapa

Lääkevalmistekomitea käsitteli kolmea aluetta, joilla ilmeni eroja:

- Diovanin käyttö ACE:n estäjien ja beetasalpaajien kanssa (kolmoisyhdistelmä) kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa,
- annosten korottamisen hallitseminen,
- annossuositukset potilailla, jotka sairastavat munuaisten ja maksan vajaatoimintaa.

Tarkasteltuaan sellaisten tutkimusten tuloksia, joissa käytettiin kolmoisyhdistelmähoitoa, (mm. VALIANT-tutkimus), lääkevalmistekomitea pani merkille, että kuolleisuus ei lisääntynyt potilailla, jotka saivat kaikkia kolmea lääkevalmistetta, ja näin ollen kolmoisyhdistelmän suhteen ei pitäisi olla huolenaiheita. Lääkevalmistekomitea oli kuitenkin sitä mieltä, että tällaista yhdistelmää ei pitäisi käyttää, ennen kuin on painavampia todisteita sen myönteisen hyöty-riskisuhteen tueksi. Lääkevalmistekomitea hyväksyi johtopäätöksensä seuraavan tekstin: "*Diovanin suositeltava alkuannos on 40 mg kahdesti päivässä. Korottaminen 80 mg:aan ja 160 mg:aan pitäisi tehdä vähintään kahden viikon välein korkeimpaan annokseen, jonka potilas sietää. Samanaikaisesti annettavien virtsaneritystä edistävien lääkkeiden vähentämistä pitäisi harkita. Suurin kliinisissä kokeissa annettu päiväannos on 320 mg jaettuna useisiin annoksiin. Valsartaania voidaan antaa yhdessä muiden sydämen vajaatoiminnan hoitojen kanssa. ACE:n estäjän, beetasalpaajan ja valsartaanin kolmoisyhdistelmä ei kuitenkaan ole suositeltava (katso osat 4.4 ja 5.1). Sydämen vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden arviointiin pitäisi aina sisältyä munuaisten toiminnan arviointi.*"

Kontraindikaatiot

Lääkevalmistekomitea pani merkille eroja siinä, pitäisikö Diovanin käytöstä varoittaa potilailla, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta. Arvioituaan käytettävissä olevat tiedot, lääkevalmistekomitea katsoi, että 80 mg:aa voidaan käyttää valsartaanin aloitusannoksena munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Komitea pani merkille, että valsartaania ei ole tutkittu munuaisten vakavasta vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, mutta se ei havainnut mahdollista turvallisuusongelmaa, koska valsartaanin pääasiallinen poistuminen tapahtuu ruoansulatuksen (sapen) eikä munuaisten kautta. Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli vasta-aiheen poistamista.

Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että koska Diovan poistuu sapen kautta, vasta-aiheena pitäisi olla sen käyttö potilailla, jotka kärsivät vakavista maksasairauksista ja että sitä "*ei pitäisi antaa potilaille, jotka kärsivät vakavasta maksan vajaatoiminnasta, kirroosista tai sapen estymisestä*".

Lääkevalmistekomitea asettui lääkevalvonta-asiantuntijoiden viimeaikaisten suositusten kannalle myös Diovanin raskauden tai imetyksen aikaista käyttöä koskevan vasta-aiheen suhteen ja suosittelee näin ollen, että raskautta koskeva vasta-aihe poistetaan ja että imetyksen aikaisesta käytöstä annetaan seuraava suositus: *"Koska valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole mitään tietoja, Diovania (valsartaania) ei suositella, ja vaihtoehtoiset hoidot, joiden turvallisuusprofiilit ovat paremmin perusteltuja, ovat suositeltavia, erityisesti imetettäessä vastasyntynyttä tai ennenaikaisena syntynyttä lasta."*

Erityiset varotoimet:

Lääkevalmistekomitea katsoi, että on yhdenmukaistettava useita käyttöä koskevia varotoimia:

- sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, jotka sisältävät kaliumia tai nostavat sen tasoa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan tekstin: *"Jos kaliumtasoihin vaikuttavan lääkevalmisteen käyttöä yhdessä valsartaanin kanssa pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa seurata kaliumplasmatasoja"*.
- maksan vajaatoiminnasta tai kolestaasista kärsivät potilaat (häiriö sapen poistumisessa). Komitea ei katso tarpeelliseksi säätää aloitusannosta potilailla, jotka kärsivät maksan lievästä tai kohtalaisesta vajaatoiminnasta. Kolestaasia sairastavilla potilailla valsartaaniannos ei saisi kuitenkaan olla yli 80 mg, ja sitä pitäisi käyttää varoen. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan tekstin: *Annoksen säätöä ei tarvita potilailla, joiden kreatiinin puhdistuma on >10 ml/min. Potilailla, jotka kärsivät maksan lievästä tai kohtalaisesta vajaatoiminnasta ilman kolestaasia, valsartaaniannos ei saa olla yli 80 mg (katso osa 4.4).*

Lääkevalmistekomitea päivitti myös muita tuotetietojen osia, jotta ne olisivat saatavilla olevien uusien tietojen mukaisia. Lääkäreille ja potilaille tarkoitetut muutetut tiedot ovat saatavilla [tästä](#).

Julkaistaan täydellisten asiakirjojen kanssa komission päätöksen jälkeen:

Euroopan komissio antoi päätöksen 16. helmikuuta 2009.

Esittelijä:	Tri Alar Irs (Viro)
Avustava esittelijä:	Tri Liv Mathison (Norja)
Lausunntomenettelyn alkamispäivämäärä:	24. huhtikuuta 2008
Yhtiön vastausten toimittamispäivämäärä:	20. lokakuuta 2008
Lausuntopäivämäärä:	20. marraskuuta 2008