

London, 2009. február 18.
Dok. hiv. EMEA/150569/2009
EMA/H/A-30/998

**Kérdések és válaszok
a 40, 80, 160 vagy 320 mg valzartánt tartalmazó
Diovan filmbevonatú tablettára és kemény kapszulára
vonatkozó betérjesztéssel kapcsolatban**

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) elvégezte a Diovan (és kapcsolódó nevek) felülvizsgálatát. Az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) arra a következtetésre jutott, hogy az Európai Unióban (EU) és az Európai Gazdasági Térségben (EGT) a Diovan felírására vonatkozó információ harmonizálása szükséges. A felülvizsgálatot egy 30. cikk szerinti betérjesztés értelmében végezték el¹.

Milyen típusú gyógyszer a Diovan?

A Diovan az angiotenzin-II-receptor antagonistáknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik; ezek segítik a magas vérnyomás kontrollálását. Az angiotenzin-II a szervezetben található anyag, amely szűkíti az ereket, ezáltal a vérnyomás emelkedését okozza. A Diovan úgy hat, hogy gátolja az angiotenzin-II hatását. Ennek eredményeként a véredények elernyednek, a vérnyomás pedig csökken.

A Diovan olyan betegek kezelésére alkalmazható, akiknek magas a vérnyomása, nemrég szívrohamuk volt (12 óra és 10 nap közötti idővel korábban), vagy olyan betegeknél, akik szívelégtelenségben szenvednek, amikor a szív nem megfelelő működésének jeleit mutatják, mint például a légszomj, illetve a lábfej és a lábszár folyadékfelhalmozódás miatt kialakuló bedagadása. Szívelégtelenség esetén a Diovan-t akkor alkalmazzák, ha a szívelégtelenség kezelésére alkalmazott másfajta gyógyszerek, például angiotenzin-konvertáló enzimet (ACE) gátló szerek vagy bétablokkolók nem alkalmazhatók. Önmagában vagy ACE-gátló szerekkel kombinációban alkalmazható.

E betegségek esetén valamennyi hatáserősség alkalmazható, a legkisebb (40 mg) hatáserősség kivételével, amely a magas vérnyomás kezelésére nem alkalmazható. A 320 mg-os hatáserősségben nem kapható az összes piacon.

A Diovan az EU-ban és az EGT-ben más kereskedelmi néven: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diované, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg és Varexan néven is elérhető lehet. A gyógyszert forgalmazó társaság a Novartis.

Miért végezték el a Diovan felülvizsgálatát?

A Diovan-t az Európai Unióban (EU) nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezték. Ez ahhoz vezetett, hogy a tagállamok között különbségek mutatkoznak a gyógyszer alkalmazhatóságát illetően, amelyek az alkalmazási előírásokban, a címkeszövegekben és a betegtájékoztatókban figyelhetők meg azokban az országokban, ahol a készítményt forgalmazzák. A Diovan-ról az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásaival foglalkozó koordinációs csoportja (CMD(h)) azt állapította meg, hogy harmonizálást igényel.

¹ A módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikke, a tagállamok által elfogadott eltérő határozatokon alapuló betérjesztés.

Az Európai Bizottság 2008. május 30-án az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP) utalta az ügyet, hogy az EU-ban és az EGT-ben elvégezzék a Diovan forgalomba hozatali engedélyeinek harmonizálását.

Milyen következtetésekre jutott a CHMP?

A CHMP véleménye a benyújtott adatok és a bizottságban folytatott tudományos viták figyelembevételével az volt, hogy az alkalmazási előírásokat, a címkeszöveget és a betegtájékoztatókat EU-szerte harmonizálni kell.

A harmonizált területek közé a következők tartoznak:

Terápiás javallatok

A CHMP jóváhagyta a Diovan alkalmazását az „esszenciális magas vérnyomás kezelésére”. A bizottság azt a következtetést is levonta, hogy a 320 mg-os adag a 160 mg-hoz képest a vérnyomás mérsékelte, de statisztikailag szignifikáns mértékű további csökkenését, illetve a vérnyomás kontrolljának hasonlóan mérsékelt növekedését eredményezi.

A CHMP megvitatta a szívelégtelenség esetén és a közelmúltbeli szívizominfarktust követően alkalmazott kezelés javallatait is. A bizottság megállapította, hogy a Diovan szívizominfarktust követő alkalmazását néhány tagállamban az ACE-gátlókat nem toleráló betegek korlátozták. Figyelembe véve azonban, hogy az önmagában adott valzartán legalább olyan hatásosan csökkenti az akut szívizominfarktust követő összhalálozást, mint az önmagában adott kaptopril (egy ACE-gátló), a CHMP az alábbi harmonizált javallatot hagyta jóvá: *Klinikailag stabil betegek kezelése, akiknél közelmúltbeli (12 óra – 10 nap) szívizominfarktust követően tünetekkel járó szívelégtelenség vagy tünetekkel nem járó bal kamrai szisztolés diszfunkció áll fenn.*

Adagolás és alkalmazás

A CHMP három olyan területet vitatott meg, amelyen eltérés mutatkozott:

- a Diovan ACE-gátlókkal és bétablokkolókkal együtt végzett alkalmazása (hármass kombináció) krónikus szívelégtelenség esetén,
- hogyan kezelendő az adagok növelése,
- az adagolásra vonatkozó ajánlások vese- és májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A hármass kombinációs kezelést alkalmazó vizsgálatok (például a VALIANT vizsgálat) eredményeit figyelembe véve a CHMP megállapította, hogy a mindhárom szerrel kezelt betegeknél a halálozás nem emelkedett, és ezért a hármass kombinációval kapcsolatban nincs aggodalomra ok. A bizottság azonban egyetértett azzal, hogy az ilyen kombinációk mindaddig nem ajánlatosak, amíg nem áll rendelkezésre több bizonyíték pozitív haszon-kockázat mérlegük alátámasztására. Következtetésként a CHMP az alábbi szöveget hagyta jóvá:

„A Diovan ajánlott kezdő adagja naponta kétszer 40 mg. Az adag naponta kétszer 80 mg-ra, illetve 160 mg-ra emelését legalább kétheti időközönként kell elvégezni a legmagasabb adagig attól függően, hogy hogyan tolerálja ezt a beteg. Mérlegelni kell az egyidejűleg adott vízhajtók adagjának csökkentését. A klinikai vizsgálatokban adott maximális napi adag 320 mg volt, osztott adagokban.

A valzartán a szívelégtelenség más terápiáival együtt is alkalmazható. Az ACE-gátlóból, bétablokkolókból és valzartánból álló hármass kombináció azonban nem ajánlott (lásd a 4.4. és 5.1. pontot).

A szívelégtelenségben szenvedő betegek vizsgálatának mindig ki kell terjednie a vesefunkció értékelésére.”

Ellenjavallatok

A CHMP megállapította, hogy nézeteltérés mutatkozott a tekintetben, hogy veseelégtelenségben szenvedő betegeknél ellenjavallt legyen-e a Diovan alkalmazása. A rendelkezésre álló adatok értékelését követően a CHMP arról állapodott meg, hogy csökkent vesefunkciójú betegeknél 80 mg valzartán alkalmazható kezdő adagként. A bizottság megállapította, hogy a valzartánnal kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, ám semmilyen lehetséges biztonsági kérdést nem azonosítottak, mivel a valzartán eliminációja elsődleges útvonalként

az emésztőrendszeren (epe), nem pedig a vesén keresztül valósul meg. A CHMP ezért az ellenjavallat törlését javasolta.

Mivel azonban a Diovan az epén keresztül eliminálódik, a CHMP egyetértett azzal, hogy súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél ellenjavallttá kell tenni, és „nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknél súlyos májbetegség, cirrózis vagy epeúti elzáródás áll fenn”.

A CHMP a Diovan terhesség vagy szoptatás során történő alkalmazására vonatkozó ellenjavallatot összehangolta a farmakovigilanciái szakértők új keletű ajánlásaival, és ezért azt javasolta, hogy töröljék a terhességre vonatkozó ellenjavallatot, a szoptatás során végzett alkalmazásra vonatkozó ajánlás pedig a következő legyen: „Mivel nem áll rendelkezésre információ a valzartán szoptatás alatti alkalmazásáról, a Diovan (valzartán) szoptatás alatt nem ajánlott, és kívánatosabb jobban meghatározott biztonsági profillal rendelkező, egyéb kezeléseket alkalmazni, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén”.

Különleges óvintézkedések

A CHMP mérlegelte, hogy szükség van-e az alkalmazással kapcsolatos több óvintézkedés harmonizálására:

- káliumot tartalmazó vagy annak szintjét emelő más gyógyszerek egyidejű alkalmazása. A CHMP az alábbi szöveget hagyta jóvá: „Amennyiben a valzartánnal kombinációban olyan gyógyszer alkalmazását tartják szükségesnek, amely hatással van a kálium szintjére, tanácsos a plazma káliumszintjének nyomon követése”.
- májkárosodásban vagy epepangásban (az epe eliminálásával kapcsolatos problémákban) szenvedő betegek. A Bizottság egyetértett azzal, hogy a májfunkció enyhe/közepes fokú károsodását mutató betegeknél nincs szükség a kezdeti adag kiigazítására. Epepangásban szenvedő betegeknél azonban a valzartán adagja nem haladhatja meg a 80 mg-ot, és körültekintően alkalmazandó. A CHMP az alábbi szöveget hagyta jóvá:
Nincs szükség az adag módosítására olyan betegek esetében, akiknél a kreatinin-clearance meghaladja a 10 ml/perc értéket. Az enyhe/közepes mértékben károsodott májfunkciójú, epepangást nem mutató betegeknél a valzartán adagja nem haladhatja meg a 80 mg-ot (lásd a 4.4. pontot).

A CHMP a termékinformáció más részeit is naprakésszé tette, hogy összhangban álljanak a rendelkezésre álló új adatokkal. Az orvosoknak és betegeknél szóló, módosított tájékoztató [itt](#) érhető el.

A bizottsági határozatot követően a teljes dokumentációval együtt közzétett:

Az Európai Bizottság 2009. február 16-án adott ki határozatot.

Előadó:	Dr. Alar Irs (Észtország)
Társelőadó:	Dr. Liv Mathison (Norvégia)
A beterjesztés kezdetének dátuma:	2008. április 24.
A társaság válaszainak dátuma:	2008. október 20.
A vélemény dátuma:	2008. november 20.