

Londonas, 2009 m. vasario 18 d.
Dok. Nr. EMEA/150571/2009
EMA/H/A-30/998

**Klausimai ir atsakymai dėl kreipimosi procedūros dėl
Diovan plėvele dengtų tablečių ir kietų kapsulių,
kurių sudėtyje yra valsartano (40, 80, 160 arba 320 mg)**

Europos vaistų agentūra (EMA) užbaigė Diovan (ir susijusių pavadinimų vaistinių preparatų) peržiūrą. Agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) padarė išvadą, kad reikia suderinti Diovan skyrimo informaciją Europos Sąjungoje (ES) ir Europos ekonominėje erdvėje (EEE).

Peržiūra atlikta pagal 30 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą¹.

Kas yra Diovan?

Diovan priklauso vaistų grupei, žinomai kaip angiotenzino II receptorių antagonistai, kurie padeda reguliuoti aukštą kraujo spaudimą. Angiotenzinas II – tai organizme esanti kraujagysles sutraukianti medžiaga, kuri didina kraujospūdį. Diovan slopina angiotenzino II poveikį. Dėl to kraujagyslės atsipalaiduoja ir kraujospūdis sumažėja.

Diovan galima gydyti pacientus, sergančius hipertenzija (aukštu kraujospūdžiu), pacientus, neseniai patyrusius infarktą (prieš 12 valandų – 10 dienų), arba pacientus, sergančius širdies nepakankamumu, kai esama požymių, kad jų širdis tinkamai nefunkcionuoja, pvz., padažnėjęs kvėpavimas, pėdų ir kojų tinimas dėl skysčių kaupimosi. Gydant širdies nepakankamumą, Diovan vartojamas, kai kiti vaistai širdies nepakankamumui gydyti, tokie kaip angiotenziną konvertuojančių fermentų (ACE) inhibitoriai arba beta blokatoriai, negali būti vartojami. Diovan galima vartoti vieną arba kartu su ACE inhibitoriais.

Šioms ligoms gydyti galima vartoti visų stiprumų Diovan preparatus, išskyrus mažiausio (40 mg) stiprumo preparatus, kuriais gydyti hipertenzijos negalima. 320 mg stiprumo Diovan preparatais buvo prekiaujama ne visose rinkose.

ES ir EEE Diovan galima įsigyti ir kitais prekiniais pavadinimais: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diované, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg ir Varexan. Juo prekiauja bendrovė „Novartis“.

Kodėl Diovan buvo peržiūrėtas?

Europos Sąjungoje (ES) Diovan rinkodaros teisės suteikiamos pagal nacionalines procedūras. Todėl valstybėse narėse atsirado vaisto vartojimo skirtumų, kaip tai matyti iš skirtumų šalių, kuriose prekiaujama minėtu preparatu, preparato charakteristikų santraukose, ženklinime ir pakuotės lapeliuose. Nustatyta, kad Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotų procedūrų koordinavimo grupė (CMD(h)) turi suderinti informaciją apie Diovan.

2008 m. gegužės 30 d. Europos Komisija perdavė šį klausimą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), kad būtų suderintos Diovan preparato rinkodaros teisės ES ir EEE.

¹ Iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnis, kreipimosi procedūra valstybėms narėms priėmus skirtingus sprendimus.

Kokios yra CHMP išvados?

Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis ir komitete vykusią mokslinę diskusiją, CHMP išreiškė nuomonę, kad preparato charakteristikų santraukas, ženklinimą ir pakuotės lapelius reikia suderinti visoje ES.

Buvo suderintos šios sritys:

Terapinės indikacijos

CHMP pritarė nuomonei Diovan skirti „*pirminei hipertenzijai gydyti*“. Komitetas taip pat padarė išvadą, kad 320 mg dozė sukelia nedidelį, bet statistiškai reikšmingą papildomą kraujospūdžio sumažėjimą, palyginti su 160 mg doze, ir taip pat nežymiai pagerina kraujospūdžio kontrolę.

CHMP taip pat aptarė vaisto vartojimo indikacijas širdies nepakankamumui gydyti ir gydyti neseniai miokardo infarktą patyrusius pacientus. Komitetas pažymėjo, kad kai kurios valstybės narės buvo nustačiusios Diovan vartojimo apribojimus po miokardo infarkto gydant pacientus, netoleruojančius ACE inhibitorių. Tačiau, atsižvelgdamas į tai, kad, vartojamas atskirai, valsartanas yra mažiausiai toks pat veiksmingas mažinant mirštamumą po ūmaus miokardo infarkto kaip atskirai vartojamas kaptoprilis (ACE inhibitorius), CHMP pritarė suderintai indikacijai: „*Kliniškai stabiliems pacientams, sergantiems simptominiu širdies nepakankamumu arba asimptomine kairiojo skilvelio sistoline disfunkcija, gydyti po neseniai (prieš 12 valandų – 10 dienų) patirto miokardo infarkto.*“

Dozavimas ir vartojimo metodas

CHMP aptarė tris sritis, kuriose buvo aptikta skirtumų:

- Diovan vartojimą su ACE inhibitoriais ir beta blokatoriais (trigubas derinys) gydant lėtinį širdies nepakankamumą;
- kaip didinti dozes;
- dozavimo rekomendacijas pacientams, sergantiems inkstų ir kepenų funkcijos nepakankamumu.

Vertindamas tyrimų, kuriuose pacientams taikytas gydymas trijų vaistų deriniu (tokių kaip tyrimas „VALIANT“), rezultatus, CHMP pažymėjo, kad pacientų, vartojančių visus tris vaistus, mirštamumas nepadidėjo, todėl gydymas trijų vaistų deriniu neturėtų kelti abejonių. Tačiau Komitetas sutiko, kad toks vaistų derinys neturėtų būti rekomenduojamas, kol nėra pakankamai įrodymų jo teigiamam naudos ir rizikos santykiui patvirtinti. Užbaigdamas CHMP pritarė toliau pateiktam tekstui:

„*Rekomenduojama Diovan pradinė dozė – 40 mg du kartus per dieną. Dozė turi būti titruojama iki 80 mg ir 160 mg du kartus per dieną ne mažesniais kaip dviejų savaičių intervalais – iki didžiausios paciento toleruojamos dozės. Reikėtų apsvarstyti galimybę sumažinti kartu vartojamų diuretikų dozę. Didžiausia klinikinių tyrimų metu vartota dienos dozė yra 320 mg padalintomis dozėmis.*

Valsartanas gali būti vartojamas kartu taikant kitus širdies nepakankamumo gydymo metodus. Tačiau trigubas ACE inhibitoriaus, beta blokatoriaus ir valsartano derinys nerekomenduojamas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vertinant pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, būklę, visada būtina įvertinti inkstų funkcijos veiklą.“

Kontraindikacijos

CHMP pažymėjo, kad būta nuomonių skirtumų dėl to, ar Diovan yra kontraindikuotinas pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu. Įvertinęs turimus duomenis, CHMP sutiko, kad pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi, galima vartoti 80 mg pradinę valsartano dozę. Komitetas pažymėjo, kad nebuvo atlikta jokių valsartano tyrimų su pacientais, sergančiais ūminiu inkstų nepakankamumu, tačiau nenustatė jokių galimų saugumo problemų, kadangi valsartanas iš organizmo pirmiausia pašalinamas virškinant (su tulžimi), o ne per inkstus. Todėl CHMP rekomendavo panaikinti šią kontraindikaciją.

Tačiau, kadangi Diovan pašalinamas su tulžimi, CHMP sutiko, kad preparatas turi būti kontraindikuojamas pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis, ir „*neturi būti skiriamas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu, kepenų ciroze ar tulžies lataukų obstrukcija.*“

CHMP taip pat suderino kontraindikaciją dėl Diovan skyrimo nėščiosioms ar žindymams su farmakologinio budrumo ekspertų rekomendacijomis ir todėl rekomendavo panaikinti kontraindikaciją nėščiosioms bei nustatyti toliau nurodytą vartojimo rekomendaciją žindymams: „*Kadangi nėra jokios informacijos apie valsartano poveikį žindymams, Diovan (valsartanas) nerekomenduojamas, o pirmenybę reikia teikti alternatyviems gydymo metodams, kurių saugumas žindymams yra geriau įrodytas, ypač maitinant naujagimį arba prieš laiką gimusį kūdikį.*“

Specialios atsargumo priemonės

CHMP apsvarstė poreikį suderinti kai kurias atsargumo priemones, kurių reikia laikytis vartojant vaistą:

- vartojant kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kalio, arba kartu vartojant preparatų, kurie didina kalio koncentraciją: „*Jeigu manoma, kad būtina vartoti vaistinį preparatą, turintį įtakos kalio koncentracijai, kartu su valsartanu, patartina stebėti kalio koncentraciją plazmoje.*“
- gydant pacientus, sergančius kepenų nepakankamumu arba cholestaze (turinčius tulžies šalinimo problemų). Komitetas nusprendė, kad nereikia koreguoti pradinės dozės gydant pacientus, sergančius lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu. Tačiau valsartano dozė, gydant pacientus, sergančius cholestaze, neturi viršyti 80 mg ir turi būti vartojama atsargiai. CHMP pritarė toliau pateiktam tekstui:

„*Nereikia koreguoti dozės pacientams, kurių kreatinino klirensas yra >10ml/min.*

Gydant pacientus, sergančius lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu be cholestazės, valsartano dozė neturi viršyti 80 mg (žr. 4.4 skyrių).“

CHMP taip pat atnaujino kitas preparato informacinių dokumentų dalis, kad suderintų jas su naujais duomenimis. Pakeistą informaciją gydytojams ir pacientams galima rasti [čia](#).

Paskelbti su visais dokumentais po Komisijos sprendimo:

Europos Komisija sprendimą paskelbė 2009 m. vasario 16 dieną.

Pranešėjas:	Dr. Alar Irs (Estija)
Pranešėjo padėjėjas:	Dr. Liv Mathison (Norvegija)
Kreipimosi procedūros pradžia:	2008 m. balandžio 24 d.
Bendrovės atsakymai pateikti:	2008 m. spalio 20 d.
Nuomonės pateikimo data:	2008 m. lapkričio 20 d.