

Londona, 2009. gada 18. februāris  
Atsauces dokuments EMEA/150572/2009  
EMA/H/A-30/998

**Jautājumi un atbildes par  
40, 80, 160 vai 320 mg valsartānu saturošo *Diovan* ar plēvi pārklāto tablešu un cieto  
kapsulu pārvērtēšanu**

Eiropas Zāļu aģentūra (EMA) ir pabeigusi *Diovan* (un radniecīgo nosaukumu zāļu) pārskatīšanu. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) secināja, ka Eiropas Savienībā (ES) un Eiropas Ekonomikas zonā (EEZ) jāsaskaņo *Diovan* izrakstīšanas informācija. Šis pārskats tika veikts kā daļa no „30. panta” pārskatīšanas<sup>1</sup>.

**Kas ir *Diovan*?**

*Diovan* ietilpst medikamentu klasē, kas zināmi kā angiotensīna II receptoru antagonisti, kas palīdz kontrolēt augstu asinsspiedienu. Angiotensīns II organismā ir viela, kas liek asinsvadiem sašaurināties, tādējādi palielinot asinsspiedienu. *Diovan* darbojas, bloķējot angiotensīna II ietekmi. Rezultātā asinsvadi atslābst un asinsspiediens samazinās.

*Diovan* var lietot, lai ārstētu pacientus ar hipertoniju (augstu asinsspiedienu), pacientus, kam nesen bijusi sirdslēkme (pirms 12 stundām līdz 10 dienām), vai pacientus ar sirds mazspēju, ja viņiem novēroti simptomi, kas liecina par nepilnīgu sirds darbību, piemēram, aizdusa un kāju un pēdu uztūkšana šķidruma uzkrāšanās dēļ. Sirds mazspējas gadījumā *Diovan* izmanto, ja nevar izmantot citu veidu zāles, ko izmanto sirds mazspējas ārstēšanai, piemēram, angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus vai beta bloķētājus. To var izmantot gan vienu pašu, gan kombinācijā ar AKE inhibitoriem.

Šo slimību gadījumā var izmantot visus zāļu stiprumus, izņemot mazāko (40 mg) stiprumu, ko nevar izmantot hipertonijas ārstēšanai. Stiprums 320 mg nebija pieejams visos tirgos.

*Diovan* ES un EEZ var būt pieejams arī ar citādiem tirdzniecības nosaukumiem: *Angiosan*, *Cordinate*, *Dalzad*, *Diovane*, *Kalpress*, *Miten*, *Novacard*, *Provas*, *Rixil*, *Tareg* un *Varexan*. Uzņēmums, kas to tirgo, ir *Novartis*.

**Kāpēc tika veikta *Diovan* pārskatīšana?**

*Diovan* Eiropas Savienībā (ES) ir apstiprinātas, ievērojot valstīs spēkā esošo kārtību. Tāpēc dažādās dalībvalstīs radušās novirzes informācijā par zāļu lietošanas veidu, kā tas konstatēts atšķirībās, kas novērotas zāļu aprakstos (ZA), marķēšanā un zāļu lietošanas pamācībās tajās valstīs, kur šīs zāles tirgo. Identificēts, ka *Diovan* nepieciešama saskaņošana, ko veikusi savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa cilvēku jautājumos (CMD(h)).

Eiropas Komisija 2008. gada 30. maijā nodeva šo jautājumu Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (CHMP), lai tā saskaņotu *Diovan* reģistrācijas apliecības ES un EEZ.

**Kādi bija CHMP secinājumi?**

Ņemot vērā iesniegtos datus un zinātnisko apspriešanos komitejā, CHMP izlēma, ka ZA, marķējumiem un zāļu lietošanas pamācībām jābūt saskaņotām visā ES.

<sup>1</sup> Grozītās direktīvas 2001/83/EK 30. pants, pārskatīšana, pamatojoties uz dažādajiem dalībvalstu pieņemtajiem lēmumiem.

Saskaņojamās sadaļas ir:

### **Terapeitiskās indikācijas**

CHMP apstiprināja *Diovan* lietošanu „būtiskas hipertonijas ārstēšanai”. Komiteja arī secināja, ka 320 mg deva nodrošina pieticīgu, bet statistiski nozīmīgu asinsspiediena papildu samazinājumu salīdzinājumā ar 160 mg devu un līdzīgi pieticīgu asinsspiediena kontroles koeficienta palielinājumu.

CHMP apsprieda arī indikācijas sirds mazspējas ārstēšanā un ārstēšanā neilgi pēc miokarda infarkta (MI). Komiteja konstatēja, ka dažās dalībvalstīs bija *Diovan* lietošanas ierobežojumi pacientiem pēc MI, ja pacienti nepanesa AKE inhibitorus. Tomēr, ņemot vērā, ka monoterapijā lietotais valsartāns kopējās mirstības samazināšanai pēc akūta MI ir vismaz tikpat iedarbīgs kā monoterapijā lietotais kaptoprils (AKE inhibitora veidā), CHMP apstiprināja šādu saskaņoto indikāciju: *Klīniski stabili pacientu ārstēšana ar simptomātisku sirds mazspēju vai asimptomātisku kreisā kambara sistolisku disfunkciju pēc nesena (12 stundas – 10 dienas) miokarda infarkta.*

### **Devas un lietošanas veids**

CHMP apsprieda trīs jomas, kur bija novirzes:

- *Diovan* lietošana kopā ar AKE inhibitoriem un beta bloķētājiem (trīskārša kombinācija) hroniskas sirds mazspējas gadījumā;
- kā pārvaldīt devu palielināšanu;
- devu rekomendācijas pacientiem ar nieru un aknu darbības pasliktināšanos.

Apskatot rezultātus pētījumiem, kuros tika izmantota trīskāršās kombinācijas ārstēšana (piemēram, pētījums ar nosaukumu *VALLANT*), CHMP konstatēja, ka pacientiem, kas saņēma visus trīs zāļu veidus, mirstība nepalielinājās, tāpēc nav pamata bažām saistībā ar šo trīskāršo kombināciju. Tomēr komiteja vienojās, ka šāda kombinācija joprojām nedrīkst būt ieteicama, līdz būs vairāk pierādījumu, kas pamatotu tās labvēlīgo ieguvumu un riska attiecību. Secinājumā CHMP apstiprināja šādu tekstu: *“Diovan ieteicamā sākumdeva ir 40 mg divas reizes dienā. Titrēt uz lielāku devu līdz 80 mg un 160 mg divreiz dienā var tikai ne ātrāk kā pēc divām nedēļām, ja pacients to panes. Jāapsver vienlaicīgi lietojamā diurētiskā līdzekļa devas samazināšana. Maksimālā dienas deva, kas lietota klīniskajos pētījumos, ir 320 mg dalītās devās.*

*Valsartānu drīkst lietot citu sirds mazspējas terapiju gadījumā. Tomēr trīskāršā AKE inhibitora, beta bloķētāja un valsartāna kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.1. sadaļu). Sirds mazspējas pacientu novērtējumā vienmēr jāiekļauj nieru funkcijas novērtējums.”*

### **Kontrindikācijas**

CHMP konstatēja, ka pastāv novirzes informācijā par to, vai *Diovan* lietošanai noteiktas kontrindikācijas pacientiem ar nieru mazspēju. Novērtējot pieejamos datus, CHMP vienojās, ka pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju sākumdeva var būt 80 mg valsartāna. Komiteja atzīmēja, ka nav bijis pētījumu par valsartāna ietekmi uz pacientiem ar smagu nieru mazspēju, bet tā neidentificēja jebkādas iespējamās nekaitīguma jautājumus, jo primārais valsartāna izdalīšanas ceļš ir gremošanas trakts (žultsceļi) nevis nieru ceļi. Tāpēc CHMP ieteica šo kontrindikāciju izņemt.

Tā kā *Diovan* tiek izvadīts pa žultsceļiem, CHMP vienojās, ka tā jāuzskata par kontrindikāciju pacientiem ar nopietnām aknu slimībām, un to „nedrīkst lietot pacienti ar nopietnu aknu funkcijas pavājināšanos, cirozi vai žultsceļu aizsprostošanos”.

CHMP arī pieskaņoja *Diovan* lietošanas kontrindikāciju grūtniecības un zīdīšanas periodā jaunākajām Zāļu blakusparādību uzraudzības ekspertu padomes rekomendācijām un tāpēc rekomendēja izņemt kontrindikāciju grūtniecības periodā un ieteikumu lietošanai zīdīšanas laikā nomainīt pret: *“Tā kā nav pieejama informācija par valsartāna lietošanu zīdīšanas laikā, zīdīšanas laikā Diovan (valsartāna) lietošana nav ieteicama. Īpaši zīdot jaundzimušo vai pirms laika dzimušo, par labākiem atzīstami alternatīvi terapijas veidi, kam ir labāk pierādīti nekaitīguma profili.”*

### **Īpaši piesardzības pasākumi**

CHMP apsvēra nepieciešamību saskaņot vairākus lietošanas piesardzības pasākumus:

- vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas satur kāliju vai kas paaugstina tā līmeni. CHMP apstiprināja šādu tekstu: „Ja kopā ar valsartānu ir nepieciešams lietot zāles, kas ietekmē kālija līmeni, ieteicams tā līmeni uzraudzīt plazmā”.
- pacientiem ar aknu funkcijas pavājināšanos vai holestāzi (problēmām ar žults izdalīšanu). Komiteja vienojās, ka pacientiem ar vājiem līdz vidējiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama sākumdevas pielāgošana. Tomēr pacientiem ar holestāzi valsartāna deva nedrīkst pārsniegt 80 mg, un tas jālieto piesardzīgi. CHMP apstiprināja šādu tekstu:  
*Pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir > 10 ml/min, nav nepieciešama devas pielāgošana. Pacientiem ar vājiem līdz vidējiem aknu darbības traucējumiem bez holestāzes valsartāna deva nedrīkst pārsniegt 80 mg (skatīt 4.4. nodaļu).*

CHMP atjaunināja arī citas zāļu apraksta daļas, lai tās saskanētu ar jaunajiem pieejamajiem datiem. Grozītā informācija ārstiem un pacientiem ir pieejama [šeit](#).

#### **Publicēšanai ar pilnīgu dokumentāciju pēc Komisijas lēmuma:**

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2009. gada 16. februārī.

|                              |                                    |
|------------------------------|------------------------------------|
| Preses sekretārs:            | <i>Dr Alar Irs</i> (Igaunija)      |
| Preses sekretāra palīgs:     | <i>Dr Liv Mathison</i> (Norvēģija) |
| Pārvērtēšanas sākuma datums: | 2008. gada 24. aprīlis             |
| Uzņēmuma atbildes sniegtas:  | 2008. gada 20. oktobrī             |
| Viedokļa datums:             | 2008. gada 20. novembris           |