

Londýn 18. februára 2009
Dok. č.: EMEA/150578/2009
EMA/H/A-30/998

**Otázky a odpovede týkajúce sa konania pre
Diovan filmom obalené tablety a tvrdé kapsule
obsahujúce valsartan 40, 80, 160 alebo 320 mg**

Európska agentúra pre lieky (EMA) uskutočnila prieskum lieku Diovan (a súvisiace názvy). Výbor agentúry pre lieky na humánne použitie (CHMP) dospel k záveru, že v Európskej únii (EÚ) a v Európskom hospodárskom priestore (EHP) je potrebné harmonizovať informáciu o predpisovaní lieku Diovan. Preskúmanie sa uskutočnilo v súlade s postupom odporúčaným v článku 30¹.

Čo je liek Diovan?

Liek Diovan patrí do triedy liekov známych ako antagonisti receptora angiotenzínu II, ktoré pomáhajú kontrolovať vysoký krvný tlak. Angiotenzín II je látka v tele, ktorá spôsobuje zužovanie ciev, čo zapríčiňuje zvýšenie krvného tlaku. Diovan účinkuje tak, že zablokuje účinok angiotenzínu II. V dôsledku toho sa krvné cievy uvoľnia a tlak sa zníži.

Liek Diovan sa môže použiť na liečbu pacientov s hypertenziou (vysokým krvným tlakom), pacientov, ktorí mali nedávno srdcový infarkt (pred 12 hodinami až 10 dňami) alebo pacientov so zlyhávaním srdca pri príznakoch naznačujúcich, že ich srdce nepracuje správne, napríklad skrátený dych, opuch chodidiel a nôh v dôsledku zadržiavania tekutín. Pri zlyhávaní srdca sa liek Diovan používa, keď sa nemôžu použiť iné typy liekov, ktoré sa používajú pri zlyhávaní srdca, napríklad inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) alebo beta-blokátory. Liek sa môže používať samotný alebo v kombinácii s inhibítormi ACE.

Pri týchto ochoreniach sa môžu použiť všetky sily lieku s výnimkou najnižšej (40 mg) sily, ktorá sa nemôže používať na liečbu hypertenzie. Sila 320 mg nebola dostupná na všetkých trhoch.

Liek Diovan môže byť v EÚ a v EHP dostupný pod inými obchodnými názvami: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovane, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg a Varexan. Spoločnosť, ktorá liek vyrába, je Novartis.

Prečo bol liek Diovan skúmaný?

Liek Diovan je v Európskej únii (EÚ) povolený podľa vnútroštátnych postupov udeľovania povolení na uvedenie lieku na trh. To v členských štátoch viedlo k odlišnostiam, čo sa týka spôsobu, akým sa liek môže používať, ako vyplýva z rozdielov zistených v súhrnoch charakteristických vlastností lieku, v označení na obale a v písomnej informácii pre používateľov v krajinách, kde bol tento liek uvedený na trh. Koordinačná skupina pre vzájomné a decentralizované postupy humánnych liekov (CMD(h)) zistila, že liek Diovan si vyžaduje harmonizáciu.

Európska komisia 30. mája 2008 predložila túto záležitosť Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP), aby v EÚ a v EHP harmonizoval povolenia na uvedenie lieku Diovan na trh.

¹ Konanie o dôvodoch odlišných uznesení, ktoré prijali členské štáty v súlade s článkom 30 smernice 2001/83/ES v platnom znení.

Aké sú závery výboru CHMP?

Vo svetle predložených údajov a odbornej diskusie v rámci výboru dospel výbor CHMP k názoru, že súhrny charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov by sa mali harmonizovať v celej EÚ.

Oblasti harmonizácie zahŕňajú:

Terapeutické indikácie

Výbor CHMP schválil použitie lieku Diovan pri „*liečbe esenciálnej hypertenzie*“. Výbor tiež dospel k záveru, že dávka 320 mg v porovnaní s dávkou 160 mg poskytuje mierne, ale štatisticky významné ďalšie zníženie krvného tlaku a tiež mierne zvýšenie miery kontroly krvného tlaku.

Výbor CHMP tiež diskutoval o indikáciách pri liečbe zlyhávania srdca a po nedávnom infarkte myokardu (IM). Výbor poznamenal, že niektoré členské štáty (ČS) mali obmedzenie na používanie lieku Diovan po IM v prípade pacientov, ktorí netolerujú inhibítory ACE. Berúc však do úvahy, že valsartan podávaný osamote je pri znížení celkovej mortality po akútnom IM prinajmenšom taký účinný ako kaptopril (inhibitor ACE) podávaný osamote, výbor CHMP schválil harmonizovanú indikáciu: *Liečba klinicky stabilných pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca alebo s asymptomatickou systolickou dysfunkciou ľavej komory po nedávnom (12 hodín až 10 dní) infarkte myokardu.*

Dávkovanie a spôsob podávania

Výbor CHMP diskutoval o troch oblastiach, kde sa vyskytla odlišnosť:

- použitie lieku Diovan s inhibítormi ACE a beta-blokátormi (trojkombinácia) pri chronickom zlyhávaní srdca,
- spôsob kontroly zvyšovania dávky,
- odporúčania pre dávkovanie v prípade pacientov s narušenou funkciou obličiek a pečene.

Berúc do úvahy výsledky štúdií, v ktorých sa použila trojkombinovaná liečba (napríklad štúdia s názvom VALIANT), výbor CHMP poznamenal, že vzhľadom na to, že v prípade pacientov užívajúcich všetky tri lieky sa nezvýšila mortalita, nemali by byť žiadne výhrady týkajúce sa tejto trojkombinácie. Výbor však súhlasil s tým, že takáto kombinácia by sa nemala odporúčať, pokiaľ sa nezíska viac dôkazov na podporu pozitívneho pomeru prínosu a rizík takejto kombinácie. Výbor CHMP schválil nasledujúci text:

„Odporúčaná úvodná dávka lieku Diovan je 40 mg dvakrát denne. Titrácia na dávku 80 mg a 160 mg dvakrát denne sa má vykonávať najskôr v dvojtýždňových intervaloch až po najvyššiu dávku, ktorú pacient toleruje. Je potrebné zvážiť zníženie dávky súbežne podávaného diuretika. Maximálna denná dávka podávaná v klinických skúškach je 320 mg v rozdelených dávkach.

Valsartan sa môže podávať s ďalšou liečbou na zlyhávanie srdca. Trojkombinácia inhibítora ACE, beta-blokátora a valsartanu sa však neodporúča (pozri časť 4.4 a 5.1). Hodnotenie pacientov so zlyhávaním srdca by vždy malo zahŕňať hodnotenie renálnej funkcie.“

Kontraindikácie

Výbor CHMP poznamenal, že sa vyskytla odlišnosť v tom, či má byť použitie lieku Diovan kontraindikované v prípade pacientov so zlyhávaním obličiek. Výbor CHMP po vyhodnotení dostupných údajov súhlasil s tým, že valsartan v dávke 80 mg sa môže použiť ako úvodná dávka v prípade pacientov so zníženou funkciou obličiek. Výbor poznamenal, že sa neuskutočnila žiadna štúdia skúmajúca valsartan v prípade pacientov so závažným zlyhávaním obličiek, ale nezistil žiadny možný problém týkajúci sa bezpečnosti, pretože valsartan sa vylučuje v prvom rade prostredníctvom tráviacej (žlčou) a nie renálnej cesty. Výbor CHMP preto odporučil odstrániť túto kontraindikáciu.

Ale keďže sa liek Diovan vylučuje prostredníctvom žlče, výbor CHMP súhlasil s tým, že liek by mal byť kontraindikovaný v prípade pacientov so závažnými ochoreniami pečene a „*nemal by sa podávať pacientom so závažne narušenou funkciou pečene, s cirhózou ani s obštrukciou žľových ciest*“.

Výbor CHMP tiež zosúladiť kontraindikáciu na použitie lieku Diovan počas gravidity alebo dojčenia s nedávnymi odporúčaniami odborníkov na farmakovigilanciu, a preto odporučil odstrániť kontraindikáciu v prípade gravidity a odporúčanie na použitie lieku počas dojčenia je nasledujúce:

„Keďže nie sú dostupné žiadne informácie o používaní valsartanu počas dojčenia, liek Diovan (valsartan) sa neodporúča a počas dojčenia, najmä dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dojčťa, a preto by sa mali uprednostniť alternatívne druhy liečby s lepším bezpečnostným profilom.“.

Osobitné opatrenia pri používaní

Výbor CHMP usúdil, že je potrebné harmonizovať niekoľko opatrení pri používaní:

- súbežné používanie ďalších liekov obsahujúcich draslík alebo zvyšujúcich jeho hladinu; Výbor CHMP schválil nasledujúci text: „Ak sa považuje za nevyhnutné kombinovať liek, ktorý ovplyvňuje hladinu draslíka, s valsartanom, odporúča sa sledovať plazmatickú hladinu draslíka“.
- pacienti s narušenou funkciou pečene alebo s cholestázou (problémy s vylučovaním žlče); výbor súhlasil s tým, že v prípade pacientov s mierne až stredne závažne narušenou funkciou pečene nie je potrebné upraviť úvodnú dávku. Dávka valsartanu by však nemala v prípade pacientov s cholestázou prekročiť 80 mg a liek sa má používať opatrne. Výbor CHMP schválil nasledujúci text:
V prípade pacientov s klírensom kreatinínu >10 ml/min. nie je potrebné upraviť dávkovanie. V prípade pacientov s mierne až závažne narušenou funkciou pečene bez cholestázy by dávka valsartanu nemala prekročiť 80 mg (pozri časť 4.4).

Výbor CHMP aktualizoval aj ďalšie časti informácie o lieku, aby boli v súlade s novými dostupnými údajmi. Upravená informácia pre lekárov a pacientov sa nachádza [tu](#).

Pre zverejnenie s úplnou dokumentáciou po uznesení komisie:

Európska komisia vydala uznesenie dňa 16. februára 2009.

Spravodajca:	Dr. Alar Irs (Estónsko)
Spoluspravodajca:	Dr. Liv Mathison (Nórsko)
Dátum začatia konania:	24. apríla 2008
Odpovede spoločnosti predložené dňa:	20. októbra 2008
Dátum vydania stanoviska:	20. novembra 2008