

London, 18. februarja 2009
Sklic dok. EMEA/150579/2009
EMA/H/A-30/998

**Vprašanja in odgovori v zvezi z napotitvenim postopkom za
zdravilo Diovan filmsko obložene tablete in trde kapsule,
ki vsebujejo valsartan 40, 80, 160 ali 320 mg**

Evropska agencija za zdravila (EMA) je zaključila pregled zdravila Diovan (in z njim povezanih imen).

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Agenciji je zaključil, da je treba v Evropski uniji (EU) in v Evropskem gospodarskem prostoru (EGP) uskladiti podatke o predpisovanju zdravila Diovan.

Pregled je bil izveden v skladu z napotitvenim postopkom¹ po členu 30.

Kaj je zdravilo Diovan?

Zdravilo Diovan spada v razred zdravil, imenovanih antagonisti receptorjev angiotenzina II, ki pomagajo pri nadzoru visokega krvnega tlaka. Angiotenzin II je snov v telesu, ki povzroči zoženje žil in s tem poviša krvni tlak. Zdravilo Diovan deluje z zaviranjem učinka angiotenzina II. Posledično se sprostijo krvne žile, krvni tlak pa zniža.

Zdravilo Diovan se lahko uporablja za zdravljenje bolnikov s hipertenzijo (visokim krvnim tlakom), bolnikov, ki so pravkar prestali srčni infarkt (pred 12 urami do 10 dnevi), ali bolnikov s srčnim popuščanjem, ko imajo znake, kot so zasoplost ter zatekanje stopal in nog zaradi zastoja tekočine, ki kažejo na to, da jim srce ne deluje v celoti. Pri srčnem popuščanju se zdravilo Diovan uporablja, ko drugih vrst zdravil, uporabljenih pri srčnem popuščanju, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali zaviralci beta receptorjev, ne moremo uporabiti. Uporabljamo ga lahko samega in v kombinaciji z zaviralci angiotenzinske konvertaze.

Za te bolezni se lahko uporabijo vse jakosti, razen najmanjše jakosti (40 mg), ki je ne moremo uporabiti za zdravljenje hipertenzije. Jakost v odmerku 320 mg ni bila na voljo na vseh trgih.

Zdravilo Diovan je v EU in EGP lahko na voljo tudi pod drugimi imeni: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diované, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg in Varexan. Družba, ki zdravilo trži, je Novartis.

Zakaj je bilo zdravilo Diovan pregledano?

Zdravilo Diovan je v Evropski uniji (EU) odobreno z nacionalnimi postopki. To je v državah članicah vodilo v razhajanja glede uporabe zdravila, kot je razvidno iz povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo v državah, v katerih je zdravilo na trgu. Skupina za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila v humani medicini (CMD(h)) je ugotovila, da je za zdravilo Diovan potrebno usklajevanje.

Da bi Evropska komisija uskladila dovoljenja za promet z zdravilom Diovan v EU in EGP, je dne 30. maja 2008 zadevo napotila na Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

¹ Člen 30 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, napotitev na podlagi različnih odločitev, ki so jih sprejele države članice.

Do kakšnih zaključkov je prišel CHMP?

CHMP je ob upoštevanju predloženih podatkov in znanstvenih razprav v okviru Odbora menil, da je treba povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo uskladiti v celotni EU.

Področja, ki jih je treba uskladiti, so:

Terapevtske indikacije

CHMP je odobril uporabo zdravila Diovan za „*zdravljenje esencialne hipertenzije*“. Odbor je prav tako zaključil, da 320-miligramski odmerek v primerjavi s 160-miligramskim zagotavlja zmerno, a statistično pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka in podobno zmerno povečan obseg nadzora krvnega tlaka.

CHMP je prav tako razpravljal o indikacijah pri zdravljenju srčnega popuščanja in posledic nedavnega miokardnega infarkta. Odbor je opozoril, da so imele nekatere države članice omejitve uporabe zdravila Diovan po miokardnem infarktu pri bolnikih, ki zaviralcev angiotenzinske konvertaze niso prenašali. CHMP je ob upoštevanju, da je pri zmanjševanju skupne umrljivosti po akutnem miokardnem infarktu valsartan, dajan samostojno, vsaj tako učinkovit kot kaptopril (zaviralec angiotenzinske konvertaze) samostojno, odobril usklajeno indikacijo: *Zdravljenje klinično stabilnih bolnikov s simptomatskim srčnim popuščanjem ali asimptomatsko sistolično disfunkcijo levega prekata po nedavnem (pred 12 urami–10 dnevi) miokardnem infarktu.*

Odmerjanje in način uporabe

CHMP je razpravljal o treh področjih, na katerih je bilo neskladje:

- uporaba zdravila Diovan z zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci beta receptorjev (trojna kombinacija) pri kroničnem srčnem popuščanju,
- kako voditi večanje odmerkov,
- priporočeni odmerki pri bolnikih z okvaro ledvic in jeter.

CHMP je po pregledu rezultatov študij, pri katerih so uporabili trojno kombinacijsko zdravljenje (kot v študiji, imenovani VALIANT), ugotovil, da ne vidi razloga za zadržke glede trojne kombinacije zdravil, saj se umrljivost pri bolnikih, ki so prejeli vsa tri zdravila, ni povečala. Vendar pa se je Odbor strinjal, da se tovrstna kombinacija ne sme priporočati, dokler ni več dokazov, ki podpirajo njegovo pozitivno ravnotežje med koristmi in tveganji. Na koncu je CHMP odobril naslednje besedilo: „*Priporočeni začetni odmerek zdravila Diovan je 40 mg dvakrat dnevno. Povečanje titracije na 80 mg in 160 mg dvakrat dnevno mora biti izpeljano z vsaj dvotedenskimi razmiki do največjega odmerka, ki ga bolnik še prenese. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka sočasnih diuretikov. Največji dnevni odmerek v kliničnih preskušanjih je 320 mg v razdeljenih odmerkih.*

Valsartan se lahko uporablja z drugimi zdravili za srčno popuščanje. Vendar pa trojna kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze, zaviralca beta receptorjev in valsartana ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V ocenjevanje bolnikov s srčnim popuščanjem mora biti vedno vključevana ocena ledvične funkcije.“

Kontraindikacije

CHMP je opazil neskladje glede tega, ali naj bo uporaba zdravila Diovan pri bolnikih z ledvično odpovedjo kontraindicirana. Po oceni razpoložljivih podatkov se je CHMP strinjal, da se valsartan v odmerku 80 mg lahko uporablja kot začetni odmerek pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo. Odbor je ugotovil, da ni nobene študije o valsartanu pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo, vendar pa ni ugotovil nobenih vprašanj glede njegove varnosti, saj je primarna pot izločanja valsartana prek prebavne (žolčne) in ne ledvične poti. Zato je CHMP priporočil, da se kontraindikacija umakne.

Vendar pa se je CHMP strinjal, da mora biti zdravilo Diovan, ker se izloča z žolčem, kontraindicirano pri bolnikih s hudim obolenjem jeter in da „*se ne sme dajati bolnikom s hudo okvaro jeter, cirozo ali obstrukcijo žolčevoda*“.

CHMP je prav tako uskladił kontraindikacije za uporabo zdravila Diovan med nosečnostjo ali dojenjem z nedavnimi priporočili strokovnjakov za farmakovigilanco in je tako priporočil, da se kontraindikacija za nosečnost odstrani in da se priporočilo o uporabi med dojenjem glasi: „*Ker ni*

podatkov o uporabi valsartana med dojenjem, zdravilo Diovan (Valsartan) ni priporočljivo; zaželeno je alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenimi varnostnimi profili med dojenjem, še posebno med dojenjem novorojenca ali nedonošenca“.

Posebni previdnostni ukrepi

CHMP je razpravljal o potrebi uskladitve številnih previdnostnih ukrepov:

- sočasna uporaba drugih zdravil, ki vsebujejo kalij ali zvišajo njegovo raven. CHMP je podprl naslednje besedilo: „Če se meni, da je zdravilo, ki vpliva na raven kalija, potrebno v kombinaciji z valsartanom, se priporoča spremljanje ravni kalija v plazmi.“;
- bolniki z okvaro jeter ali holestazo (težave z izločanjem žolča). Odbor se je strinjal, da pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jetrne funkcije prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna. Vendar pa odmerek valsartana pri bolnikih s holestazo ne sme presegati 80 mg in ga je treba uporabljati previdno. CHMP je odobril naslednje besedilo:

Pri bolnikih z očistkom kreatinina > 10 ml/min prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg (glejte poglavje 4.4).

CHMP je prav tako posodobil druge dele informacij o zdravilu, da bodo v skladu z novo dostopnimi podatki. Dopolnjeni podatki za zdravnike in bolnike so na voljo [tukaj](#).

Za objavo s celotno dokumentacijo po odločitvi Komisije:

Evropska komisija je odločbo izdala dne 16. februarja 2009.

Poročevalec:	dr Alar Irs (Estonija)
Soporočevalec:	dr Liv Mathison (Norveška)
Datum začetka napotitvenega postopka:	24. april 2008
Odgovori družbe, poslani dne:	20. oktober 2008
Datum izdaje mnenja:	20. november 2008