

London, den 28. maj 2009
Ref. dok. EMEA/CHMP/356528/2009
EMEA/H/A-30/1000

**Spørgsmål og svar vedrørende indbringelsesproceduren for
Diovan Comp og tilknyttede navne
tabletter indeholdende valsartan (80, 160 eller 320 mg) og hydrochlorthiazid (12,5 eller
25 mg).**

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har foretaget en vurdering af Diovan Comp og tilknyttede navne. EMA's Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) er af den opfattelse, at der er behov for at harmonisere ordinationsoplysningerne for Diovan Comp i Den Europæiske Union (EU) og Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS). Undersøgelsen blev gennemført som følge af en sag indbragt i henhold til artikel 30¹.

Hvad er Diovan Comp?

Diovan Comp indeholder de to aktive stoffer valsartan og hydrochlorthiazid. Valsartan tilhører en gruppe lægemidler kaldet angiotensin II-receptorantagonister, som medvirker til at kontrollere højt blodtryk. Angiotensin II er et stof i kroppen, der medfører forsnævring af blodkarrene og dermed en stigning i blodtrykket. Valsartan virker ved at blokere virkningen af angiotensin II. Dette bevirker en afslapning i blodkarrene, hvorved blodtrykket falder. Hydrochlorthiazid er et diuretikum. Det virker ved at øge urinproduktionen, reducere mængden af væske i blodet og sænke blodtrykket.

Diovan Comp anvendes til behandling af patienter med hypertension (forhøjet blodtryk) og findes også i EU under andre handelsnavne: Co-Angiosan, Co-Angiosane, Co-Dalzad, Co-Diovan, Co-Diovane, Co-Novasan, Co-Novocard, Cordinate Plus, Corixil, Co-Tareg, Cotareg, Diovan HCT, Kalpress Plus, Levetix, Mitten Plus, Nazzec, Provas Comp, Provas Plus og Valsartan/Hydroklortiazid. Disse lægemidler markedsføres af virksomheden Novartis.

Hvorfor blev Diovan Comp vurderet?

Diovan Comp og tilknyttede navne er godkendt i EU efter nationale procedurer. Dette har medført forskelle i lægemidlets anvendelsesmåde i de forskellige medlemsstater, hvor lægemidlet markedsføres, hvilket fremgår af forskelle i produktresuméer, etikettering og indlægssedler. Det blev bestemt af den humanmedicinske koordineringsgruppe for gensidig anerkendelse og decentrale procedurer (CMD(h)), at Diovan Comp skulle harmoniseres.

Den 27. maj 2008 henviste Europa-Kommissionen sagen til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på harmonisering af markedsføringstilladelserne for Diovan Comp og tilknyttede navne i EU og EØS.

Hvilke konklusioner traf CHMP?

På grundlag af de fremlagte oplysninger og den faglige drøftelse i udvalget var CHMP af den opfattelse, at produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen skulle harmoniseres inden for EU.

¹ Artikel 30 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, indbringelse, fordi medlemsstaterne har vedtaget indbyrdes afvigende afgørelser.

4.1 Terapeutiske indikationer

CVMP godkendte en harmoniseret indikation (den sygdom, som lægemidlet kan anvendes til):
"Behandling af essentiel hypertension hos voksne. Diovan Comp fastdosiskombination er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke kan bringes tilfredsstillende under kontrol med valsartan eller hydrochlorthiazid monoterapi".

CHMP drøftede brugen af Diovan Comp til patienter, der tidligere er blevet behandlet med andre angiotensin II-receptorantagonister, og nåede til enighed om, at patienter, der tidligere er blevet behandlet med valsartan, skulle kunne skifte til Diovan Comp. Den nye formulering betyder ligeledes, at Diovan Comp i alle medlemsstater også vil blive anvendt til patienter, som tidligere er blevet behandlet med hydrochlorthiazid.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

CHMP drøftede, hvordan Diovan Comp, der er en fastdosiskombination af to aktive stoffer, skulle indføres i behandlingen af patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtrykskontrol med et af de aktive stoffer alene. CHMP anbefalede ordlyden til doseringsafsnittet indeholdende mere præcise instruktioner om, hvordan skiftet til Diovan Comp skal ske. CHMP nåede navnlig til enighed om, at patienter, som ikke opnår tilstrækkelig blodtrykskontrol med valsartan eller hydrochlorthiazid, kan skifte direkte til Diovan Comp, når blot den nye behandling er i overensstemmelse med de anbefalede doser for de enkelte aktive stoffer. Desuden bør lægerne, inden der ordineres højere dosisstyrker af Diovan Comp, tage i betragtning, at den maksimale effekt ses inden for fire uger hos de fleste patienter, men hos nogle patienter kan det være nødvendigt med fire til otte ugers behandling.

4.3 Kontraindikationer

CHMP godkendte også en harmoniseret formulering af kontraindikationer (situationer, hvor lægemidlet ikke må anvendes):

- *Overfølsomhed over for valsartan, hydrochlorthiazid, andre sulfonamid-afledte lægemidler eller over for et eller flere af hjælpestofferne.*
- *Graviditet i andet og tredje trimester (afsnit 4.4 og 4.6).*
- *Alvorlig leverinsufficiens, biliær cirrhose og cholestasis.*
- *Alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min), anuria.*
- *Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypercalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi."*

Udvalget bemærkede, at nogle kontraindikationer i produktresuméet i nogle medlemsstater kunne fjernes, da de nu var omfattet af den harmoniserede formulering. De kontraindikationer, der blev fjernet, var: leverencefalopati, biliær obstruktion, urinsyreigt og Addisons sygdom. Udvalget fjernede også en kontraindikation for kvinder, der ammer, da det fandt, at mængden af hydrochlorthiazid fundet i brystmælk var meget lav.

Andre ændringer

CHMP harmoniserede afsnittet i produktresuméet om særlige advarsler og medtog advarsler om lysfølsomhed og problemer med biskjoldbruskkirtlernes funktion hos patienter, der tager thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid.

Udvalget harmoniserede ligeledes afsnittet i produktresuméet om interaktion med andre lægemidler. Den nye formulering tydeliggør de eventuelle interaktioner med Diovan Comp og påviser, hvilke interaktioner der er knyttet til hvert enkelt eller begge de aktive stoffer.

De ændrede informationer for læger og patienter findes [her](#).

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 26. maj 2009.

Rapportør:	Dr. Alar Irs (Estland)
Medrapportør:	Dr. Liv Mathiesen (Norge)
Startdato for indbringelsen:	Juni 2008
Virksomhedens svar afgivet den:	27. oktober 2008, 16. februar 2009
Dato for udtalelsen:	19. marts 2009