

London, den 18. februar 2009
Dok. ref. EMEA/150561/2009
EMA/H/A-30/998

Spørgsmål og svar vedrørende indbringelsesproceduren for Diovan filmovertrukne tabletter og hårde kapsler indeholdende valsartan 40, 80, 160 eller 320 mg

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har foretaget en vurdering af Diovan (og tilknyttede navne).

EMA's Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) konkluderede, at der er behov for at harmonisere ordineringsoplysningerne for Diovan i Den Europæiske Union (EU) og Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS).

Undersøgelsen blev gennemført inden for rammerne af en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 30¹.

Hvad er Diovan?

Diovan tilhører en gruppe lægemidler kaldet angiotensin II-receptorantagonister, som hjælper med at kontrollere højt blodtryk. Angiotensin II er et stof i kroppen, der medfører forsnævring af blodkarrene og således en stigning i blodtrykket. Diovan virker ved at blokere virkningen af angiotensin II. Dette bevirker en afslapning i blodkarrene, hvorved blodtrykket falder.

Diovan kan anvendes til behandling af patienter med hypertension (højt blodtryk), patienter, som for nylig har haft et hjerteanfald (mellem 12 timer og 10 dage forinden), eller patienter med hjertesvigt, når de viser tegn på, at deres hjerte ikke fungerer tilstrækkeligt, såsom kortåndethed og hævelse af fødder og ben som følge af væskeophobning. Diovan anvendes til behandling af hjertesvigt, når andre typer medicin til behandling af hjertesvigt, såsom ACE-hæmmere (Angiotensin Converting Enzyme) eller betablokkere, ikke kan anvendes. Det kan anvendes alene eller i kombination med ACE-hæmmere.

Alle styrker kan anvendes til disse sygdomme, bortset fra den laveste styrke (40 mg), som ikke kan anvendes til behandling af hypertension. Styrken 320 mg var ikke tilgængelig på alle markeder.

Diovan findes muligvis også i EU og EØS under følgende andre handelsbetegnelser: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovine, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg og Varexan. Det markedsføres af virksomheden Novartis.

Hvorfor blev Diovan vurderet?

Diovan er godkendt i EU efter nationale procedurer. Dette har medført afvigelser i lægemidlets anvendelsesmåde i medlemsstaterne, som det fremgår af forskelle i produktresuméer, etikettering og indlægssedler i de lande, hvor lægemidlet markedsføres. Det er blevet bestemt af koordinationsgruppen for gensidig anerkendelse og decentrale procedurer – human (CMD(h)), at Diovan bør harmoniseres.

Den 30. maj 2008 henviste Europa-Kommissionen sagen til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler med henblik på harmonisering af markedsføringstilladelserne for Diovan i EU og EØS.

¹ Artikel 30 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer; indbringelse på baggrund af divergerende nationale beslutninger i medlemsstaterne

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.

De harmoniserede områder omfatter:

Terapeutiske indikationer

CHMP godkendte anvendelsen af Diovan til *"behandling af essentiel hypertension"*. Udvalget konkluderede endvidere, at en dosis på 320 mg giver en besked, men statistisk signifikant supplerende nedsættelse af blodtrykket sammenlignet med en dosis på 160 mg og en tilsvarende moderat forøgelse af blodtrykskontrollen.

CHMP drøftede endvidere indikationerne i behandlingen af hjertesvigt og efter et nyligt myokardieinfarkt (MI). Udvalget bemærkede, at anvendelse af Diovan efter MI i nogle medlemsstater var begrænset til patienter, der er intolerante over for ACE-hæmmere. I betragtning af, at valsartan givet alene er mindst lige så effektiv som captopril (en ACE-hæmmer) givet alene til nedbringelse af dødeligheden efter akut MI, godkendte CHMP dog den harmoniserede indikation: *Behandling af klinisk stabile patienter med symptomatisk hjertesvigt eller asymptomatisk systolisk dysfunktion i venstre ventrikel efter et nyligt (12 timer-10 dage) myokardieinfarkt.*

Dosering og indgivelsesmåde

CHMP drøftede tre områder, hvor der var afvigelser:

- anvendelsen af Diovan med ACE-hæmmere og betablokkere (tredobbelt kombination) ved kronisk hjertesvigt
- håndtering af dosisforhøjelse
- dosisanbefalinger til patienter med nedsat nyre- og leverfunktion.

CHMP vurderede resultaterne af undersøgelser, hvor der var anvendt tredobbelt behandling (såsom VALIANT-undersøgelsen), og bemærkede, at der ikke var tendens til øget dødelighed hos patienter, der modtog alle tre lægemidler, og at den tredobbelte behandling derfor ikke gav anledning til betænkelighed. Udvalget fastslog imidlertid, at en sådan kombination fortsat ikke bør anbefales, før der foreligger yderligere dokumentation for et positivt benefit/risk-forhold. CHMP godkendte således følgende:

"Den anbefalede startdosis for Diovan er 40 mg to gange daglig. Optitrering til 80 mg og 160 mg to gange daglig skal foretages med intervaller på mindst to uger til den højeste dosis, som tolereres af patienten. Det bør overvejes at nedsætte dosis af samtidigt administreret diuretika. Højeste daglige dosis administreret i kliniske undersøgelser er 320 mg i delte doser.

Valsartan kan administreres med andre hjertesvigsbehandlinger. Samtidig anvendelse med en ACE-hæmmer og en beta-blokker kan dog ikke anbefales (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1). Evaluering af patienter med hjertesvigt bør altid inkludere vurdering af nyrefunktionen."

Kontraindikationer

CHMP bemærkede, at der var uenighed om, hvorvidt Diovan skulle kontraindiceres til patienter med nyresvigt. Efter at have vurderet de tilgængelige data erklærede CHMP sig enig i, at valsartan 80 mg kan anvendes som startdosis til patienter med nedsat nyrefunktion. Udvalget bemærkede, at der ikke er foretaget undersøgelser af valsartan hos patienter med svær nyresvigt, men det identificerede ingen potentielle sikkerhedsproblemer, idet valsartan primært elimineres via fordøjelsesvejen (biliært) og ikke via nyrerne. CHMP anbefalede derfor at fjerne kontraindikationen.

Da Diovan elimineres biliært, fandt CHMP imidlertid også, at der skulle fastsættes en kontraindikation for patienter med alvorlige leversygdomme, og at det *"ikke bør gives til patienter med stærkt nedsat leverfunktion, cirrose eller biliær obstruktion"*.

CHMP sammenholdt endvidere kontraindikationen for brug af Diovan under graviditet og amning med de nylige henstillinger fra eksperterne i lægemiddelovervågning og anbefalede således at fjerne kontraindikationen for graviditet og at medtage følgende henstilling vedrørende anvendelse under amning: *"Da der ikke foreligger nogen oplysninger om brugen af valsartan under amning, frarådes*

brug af Diovan (valsartan), og alternativ behandling med bedre sikkerhedsprofiler under amning foretrækkes, navnlig ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte spædbørn".

Særlige forsigtighedsregler

CHMP vurderede behovet for at harmonisere en række forsigtighedsregler vedrørende brugen:

- Samtidig brug af andre lægemidler, der indeholder kalium eller øger kaliumindholdet. CHMP godkendte følgende: *"Hvis et lægemiddel, der påvirker kaliumindholdet, anses for at være nødvendigt i kombination med valsartan, anbefales monitorering af serum-kalium"*.
- Patienter med nedsat leverfunktion eller kolestase (problemer med udskillelse af galde). Udvalget erklærede sig enig i, at ingen dosisjustering i starten af behandlingen er nødvendig hos patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion. Dosis af valsartan bør imidlertid ikke overstige 80 mg hos patienter med kolestase, og det bør anvendes med forsigtighed. CHMP godkendte følgende: *Der kræves ingen dosisjustering for patienter med en kreatininclearance ≥ 10 ml/min. Til patienter med mildt til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase bør dosis af valsartan ikke overstige 80 mg (jf. pkt. 4.4).*

CHMP opdaterede også andre dele af produktinformationen i overensstemmelse med de nye tilgængelige data. De ændrede informationer for læger og patienter findes [her](#).

Offentliggøres med den komplette dokumentation efter Kommissionens afgørelse:

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 16. februar 2009.

Rapportør:	Dr. Alar Irs (Estland)
Medrapportør:	Dr. Liv Mathison (Norge)
Startdato for indbringelse:	24. april 2008
Dato for virksomhedens svar:	20. oktober 2008
Dato for udtalelse:	20. november 2008