

London, 28. Mai 2009
Doc. Ref. EMEA/CHMP/356537/2009
EMEA/H/A-30/1000

**Fragen und Antworten zum Verfahren für
Diovan Comp und damit verbundene Bezeichnungen
Tabletten, die Valsartan (80, 160 oder 320 mg) und Hydrochlorothiazid (12,5 oder
25 mg) enthalten**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMEA) hat eine Prüfung von Diovan Comp und damit verbundenen Bezeichnungen abgeschlossen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass die Fachinformation für Diovan Comp in der Europäischen Union (EU) und im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) harmonisiert werden muss. Die Prüfung wurde im Zuge eines Verfahrens gemäß Artikel 30 durchgeführt¹.

Was ist Diovan Comp?

Diovan Comp enthält zwei arzneilich wirksame Bestandteile, Valsartan und Hydrochlorothiazid. Valsartan gehört zur Arzneimittelklasse der sogenannten Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, die hohen Blutdruck senken können. Angiotensin II ist ein körpereigener Stoff, der die Blutgefäße verengt, sodass der Blutdruck steigt. Valsartan blockiert die Wirkung von Angiotensin II. Dadurch erweitern sich die Blutgefäße, und der Blutdruck sinkt. Hydrochlorothiazid ist ein Diuretikum. Es steigert die Urinausscheidung, verringert dadurch die Flüssigkeitsmenge im Blutkreislauf und senkt so den Blutdruck.

Diovan Comp wird zur Behandlung von Patienten mit Hypertonie (Bluthochdruck) angewendet und ist in der EU auch unter den folgenden anderen Handelsnamen erhältlich: Co-Angiosan, Co-Angiosane, Co-Dalzad, Co-Diovan, Co-Diovane, Co-Novasan, Co-Novocard, Coordinate Plus, Corixil, Co-Tareg, Cotareg, Diovan HCT, Kalpress Plus, Levetix, Mitten Plus, Nazzec, Provas Comp, Provas Plus und Valsartan/Hydroklorothiazide. Diese Arzneimittel werden von dem Unternehmen Novartis vermarktet.

Warum wurde Diovan Comp überprüft?

Diovan Comp und damit verbundene Bezeichnungen sind in der EU nach einzelstaatlichen Verfahren zugelassen. Die Folge waren Unterschiede in der Art und Weise, wie das Arzneimittel in den verschiedenen Mitgliedstaaten, in denen es in Verkehr ist, angewendet werden kann. Dies zeigten die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierungen und die Packungsbeilagen. Die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMD(h)) stellte fest, dass Diovan Comp einer Harmonisierung bedarf.

Am 27. Mai 2008 befasste die Europäische Kommission den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) mit der Angelegenheit, um die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Diovan Comp und damit verbundene Bezeichnungen in der EU und im EWR zu harmonisieren.

¹ Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung: Verfahren aufgrund von abweichenden Entscheidungen der Mitgliedstaaten

Was sind die Schlussfolgerungen des CHMP?

Der CHMP war in Anbetracht der eingereichten Daten und der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss der Ansicht, dass die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierungen und die Packungsbeilagen EU-weit harmonisiert werden sollten.

4.1 Anwendungsgebiete

Der CHMP einigte sich auf eine harmonisierte Indikation (die Krankheit, für die das Arzneimittel angewendet werden darf): „*Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen. Die Fixdosiskombination Diovan Comp ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid allein nicht ausreichend gesenkt wird.*“

Der CHMP erörterte die Anwendung von Diovan Comp bei Patienten, die zuvor mit anderen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten behandelt wurden, und kam überein, dass nur zuvor mit Valsartan behandelte Patienten auf Diovan Comp umgestellt werden sollten. Der neue Wortlaut bedeutet auch, dass Diovan Comp in allen Mitgliedstaaten auch bei Patienten angewendet werden kann, die zuvor mit Hydrochlorothiazid behandelt wurden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der CHMP erörterte, wie Diovan Comp, eine Fixdosiskombination von zwei Wirkstoffen, in die Behandlung von Patienten, deren Blutdruck mit jedem der beiden Wirkstoffe allein nicht gesenkt wird, eingeführt werden sollte. Der CHMP empfahl Formulierungen für den Abschnitt „Dosierung“ mit genaueren Anweisungen für die Umstellung auf Diovan Comp. Der CHMP war sich insbesondere darüber einig, dass Patienten, die mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid nicht zufriedenstellend eingestellt sind, direkt auf Diovan Comp umgestellt werden können, sofern die neue Behandlung den empfohlenen Dosierungen für die einzelnen Wirkstoffe entspricht. Außerdem sollten Ärzte, bevor sie höhere Stärken von Diovan Comp verordnen, berücksichtigen, dass bei den meisten Patienten die maximale Wirkung innerhalb von vier Wochen zu beobachten ist, bei einigen Patienten jedoch eine vier- bis achtwöchige Behandlung erforderlich sein kann.

4.3 Gegenanzeigen

Der CHMP einigte sich auch auf einen harmonisierten Wortlaut für die Gegenanzeigen (Situationen, in denen das Arzneimittel nicht angewendet werden darf):

- Überempfindlichkeit gegen Valsartan, Hydrochlorothiazid, andere Sulfonamidabkömmlinge oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase.
- Schwere Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance <30 ml/min), Anurie.
- Therapierefraktäre Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie.“

Der Ausschuss wies darauf hin, dass einige Gegenanzeigen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in einigen Mitgliedstaaten gestrichen werden könnten, da sie nun im harmonisierten Wortlaut enthalten sind. Die gestrichenen Gegenanzeigen waren: hepatische Enzephalopathie, Gallenverschluss, Gicht und Addison-Krankheit. Außerdem strich der CHMP eine Gegenanzeige für stillende Frauen, weil der Ausschuss der Ansicht war, dass die in der Muttermilch nachgewiesene Menge an Hydrochlorothiazid sehr gering war.

Sonstige Änderungen

Der CHMP harmonisierte den Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und nahm Warnhinweise über Lichtempfindlichkeit und Probleme mit der Funktion der Nebenschilddrüse bei Patienten, die Thiaziddiuretika wie zum Beispiel Hydrochlorothiazid einnehmen, in diesen Abschnitt auf. Außerdem harmonisierte der CHMP den Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Der neue Wortlaut beschreibt die

möglichen Wechselwirkungen mit Diovan Comp und gibt an, welche Wechselwirkungen mit den einzelnen oder beiden Wirkstoffen verbunden sind.

Die geänderten Informationen für Ärzte und Patienten finden Sie [hier](#).

Die Europäische Kommission erließ am 26. Mai 2009 eine Entscheidung.

| | |
|--|------------------------------------|
| Berichterstatter: | Dr. Alar Irs (Estland) |
| Mitberichterstatter: | Dr. Liv Mathiesen (Norwegen) |
| Datum des Verfahrensbeginns: | Juni 2008 |
| Antworten des Unternehmens eingegangen am: | 27. Oktober 2008, 16. Februar 2009 |
| Datum des Gutachtens: | 19. März 2009 |