



European Medicines Agency

London, 18. Februar 2009
Dok. Ref. EMEA/150562/2009
EMA/H/A-30/998

Fragen und Antworten zum Verfahren für Diovan Filmtabletten und Hartkapseln, die Valsartan 40, 80, 160 oder 320 mg enthalten

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat eine Prüfung von Diovan (und damit verbundenen Bezeichnungen) abgeschlossen.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass die Verschreibungsinformationen für Diovan in der Europäischen Union (EU) und im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) harmonisiert werden müssen.

Die Prüfung wurde im Zuge eines Verfahrens gemäß Artikel 30 durchgeführt.¹

Was ist Diovan?

Diovan 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. Diovan blockiert die Wirkung von Angiotensin II. Dadurch erweitern sich die Blutgefäße und der Blutdruck sinkt.

Diovan kann zur Behandlung von Patienten mit Hypertonie (Bluthochdruck), nach einem Herzinfarkt (innerhalb von 12 Stunden bis 10 Tagen) oder von Patienten mit Herzinsuffizienz und ersten Anzeichen dafür, dass ihr Herz nicht mehr leistungsfähig genug ist, wie z. B. Atemnot und Schwellung der Füße und Beine durch Flüssigkeitsansammlung, angewendet werden. Bei Herzinsuffizienz wird Diovan angewendet, wenn andere Arzneimittelklassen zur Behandlung der Herzinsuffizienz, wie z. B. Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer oder Betablocker, nicht eingesetzt werden können. Diovan kann allein oder in Kombination mit ACE-Hemmern angewendet werden.

Alle Stärken können bei diesen Erkrankungen angewendet werden, außer die niedrigste Stärke (40 mg), die zur Behandlung der Hypertonie nicht geeignet ist. Die Stärke von 320 mg war nicht in allen Märkten erhältlich.

Diovan kann in der EU und im EWR auch unter den folgenden anderen Handelsnamen erhältlich sein: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovane, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg und Varexan. Das Arzneimittel wird von dem Unternehmen Novartis in Verkehr gebracht.

Warum wurde Diovan überprüft?

Diovan ist in der Europäischen Union (EU) nach einzelstaatlichen Verfahren zugelassen. Die Folge waren Abweichungen zwischen den Mitgliedstaaten in der Art und Weise, wie das Arzneimittel angewendet werden kann. Dies zeigen die Unterschiede in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierungen und Packungsbeilagen in den Ländern, in denen das Arzneimittel in Verkehr ist. Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMD(h)) stellte fest, dass Diovan einer Harmonisierung bedarf.

¹ Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen: Verfahren aufgrund von abweichenden Entscheidungen der Mitgliedstaaten

Am 30. Mai 2008 befasste die Europäische Kommission den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) mit der Angelegenheit, um die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Diovan in der EU und im EWR zu harmonisieren.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?

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

Die folgenden Bereiche wurden harmonisiert:

Anwendungsgebiete

Der CHMP bestätigte die Anwendung von Diovan zur *„Behandlung der essenziellen Hypertonie“*. Der Ausschuss gelangte außerdem zu dem Schluss, dass die 320-mg-Dosis eine mäßige, jedoch statistisch signifikante zusätzliche Senkung des Blutdrucks verglichen mit 160 mg und eine ähnlich mäßige Zunahme der Blutdruckkontrollrate bewirkt.

Der CHMP erörterte auch die Indikationen für die Behandlung der Herzinsuffizienz und nach einem frischen Myokardinfarkt (MI). Der Ausschuss wies darauf hin, dass einige Mitgliedstaaten die Anwendung von Diovan nach Myokardinfarkt auf Patienten beschränken, die ACE-Hemmer nicht vertragen. Da Valsartan allein jedoch die Gesamtmortalität nach einem akuten Myokardinfarkt mindestens genauso wirksam senkt wie Captopril (ein ACE-Hemmer) allein, stimmte der CHMP der folgenden harmonisierten Indikation zu:

„Behandlung von klinisch stabilen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder asymptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion nach frischem (12 Stunden bis 10 Tage zurückliegendem) Myokardinfarkt.“

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der CHMP erörterte drei Bereiche, in denen eine Abweichung bestand:

- die Anwendung von Diovan zusammen mit ACE-Hemmern und Betablockern (Dreifachkombination) bei chronischer Herzinsuffizienz,
- die Vorgehensweise für Dosissteigerungen,
- die Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung.

In Anbetracht der Ergebnisse von Studien, in denen die Dreifachkombinationsbehandlung angewendet wurde (wie z. B. eine Studie namens VALIANT), stellte der CHMP fest, dass bei Patienten, die alle drei Medikamente erhielten, keine erhöhte Mortalität beobachtet wurde und deshalb keine Bedenken bezüglich der Dreifachkombination bestehen sollten. Der Ausschuss war sich jedoch einig, dass eine solche Kombination erst dann empfohlen werden sollte, wenn weitere Belege für ihr positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegen. Der CHMP empfahl schließlich den folgenden Text:

“Die empfohlene Anfangsdosis von Diovan beträgt 40 mg zweimal täglich. Eine Aufdosierung auf 80 mg bzw. 160 mg zweimal täglich sollte in Abständen von mindestens zwei Wochen erfolgen, bis die höchste vom Patienten gut vertragene Dosis erreicht ist. Die Reduktion der Dosis von gleichzeitig angewendeten Diuretika sollte in Betracht gezogen werden. Die Tageshöchstdosis, die in klinischen Studien verabreicht wurde, betrug 320 mg in geteilten Dosen.

Valsartan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz verabreicht werden. Die Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Betablocker und Valsartan wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte stets auch eine Untersuchung der Nierenfunktion beinhalten.“

Gegenanzeigen

Der CHMP stellte Abweichungen bei der Frage fest, ob die Anwendung von Diovan bei Patienten mit Niereninsuffizienz kontraindiziert sein sollte. Nach Prüfung der verfügbaren Daten kam der CHMP überein, dass Valsartan 80 mg als Ausgangsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden kann. Der Ausschuss wies darauf hin, dass es keine Studie mit Valsartan bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gibt, sah jedoch keine potenziellen Sicherheitsbedenken, da

Valsartan überwiegend durch den Verdauungstrakt (über die Galle), nicht über die Niere ausgeschieden wird. Deshalb empfahl der CHMP, die Kontraindikation zu streichen.

Da Diovan jedoch über die Galle ausgeschieden wird, kam der CHMP überein, dass das Arzneimittel bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert sein sollte und *“bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, Leberzirrhose oder Gallenverschluss nicht verabreicht werden sollte“*.

Der CHMP stimmte außerdem die Kontraindikationen für die Anwendung von Diovan während der Schwangerschaft und Stillzeit auf die jüngsten Empfehlungen der Pharmakovigilanz-Sachverständigen ab und empfahl deshalb, die Gegenanzeige bei Schwangerschaft zu streichen und für die Anwendung während der Stillzeit die folgende Empfehlung zu geben: *„Da keine Informationen zur Anwendung von Valsartan während der Stillzeit verfügbar sind, wird Diovan (Valsartan) während der Stillzeit nicht empfohlen und sind alternative Arzneimittel mit besser belegtem Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, besonders während des Stillens von Neu- oder Frühgeborenen.“*

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Der CHMP beriet über die Notwendigkeit, eine Reihe von Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zu harmonisieren:

- gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die Kalium enthalten oder den Kaliumspiegel erhöhen. Der CHMP billigte den folgenden Text: *„Wenn ein Arzneimittel, das die Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, ist die Überwachung der Kaliumplasmaspiegel ratsam.“*
- Patienten mit Leberfunktionsstörung oder Cholestase (Probleme mit der Ausscheidung von Galle). Der Ausschuss war sich einig, dass bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion keine anfängliche Dosisanpassung erforderlich ist. Die Dosis von Valsartan sollte bei Patienten mit Cholestase jedoch 80 mg nicht überschreiten und mit Vorsicht angewendet werden. Der CHMP billigte den folgenden Text:
„Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von > 10 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase sollte die Valsartan-Dosis 80 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).“

Der CHMP aktualisierte auch andere Teile der Produktinformation, um sie mit den neuen verfügbaren Daten in Einklang zu bringen. Die geänderten Informationen für Ärzte und Patienten finden Sie [hier](#).

Zur Veröffentlichung mit vollständiger Dokumentation nach Entscheidung der Kommission:

Die Europäische Kommission erließ am 16. Februar 2009 eine Entscheidung.

Berichterstatter:	Dr. Alar Irs (Estland)
Mitberichterstatter:	Dr. Liv Mathison (Norwegen)
Datum des Verfahrensbeginns:	24. April 2008
Antworten des Unternehmens eingegangen am:	20. Oktober 2008
Datum des Gutachtens:	20. November 2008