

**Vragen en antwoorden inzake de verwijzing voor
Diovan Comp en aanverwante namen
tabletten met valsartan (80, 160 of 320 mg) en hydrochloorthiazide (12,5 of 25 mg)**

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de beoordeling van Diovan Comp en aanverwante namen afgerond. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA heeft geconcludeerd dat het nodig is om de voorschrijfinformatie voor Diovan Comp in de Europese Unie (EU) en de Europese Economische Ruimte (EER) te harmoniseren. De beoordeling werd uitgevoerd ingevolge een verwijzing uit hoofde van artikel 30¹.

Wat is Diovan Comp?

Diovan Comp bevat twee werkzame stoffen, valsartan en hydrochloorthiazide. Valsartan behoort tot een groep geneesmiddelen die angiotensine-II-receptorantagonisten worden genoemd en een hoge bloeddruk onder controle helpen houden. Angiotensine II is een stof in het lichaam die ervoor zorgt dat bloedvaten zich vernauwen, waardoor de bloeddruk hoger wordt. Valsartan blokkeert de werking van angiotensine II. Hierdoor ontspannen de bloedvaten zich en daalt de bloeddruk.

Hydrochloorthiazide is een diureticum. Het verhoogt de urineproductie, waardoor de hoeveelheid vocht in het bloed afneemt en de bloeddruk daalt.

Diovan Comp wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met hypertensie (hoge bloeddruk) en is in de EU ook onder andere merknamen verkrijgbaar: Co-Angiosan, Co-Angiosane, Co-Dalзад, Co-Diovan, Co-Diovine, Co-Novasan, Co-Novocard, Cordinate Plus, Corixil, Co-Tareg, Cotareg, Diovan HCT, Kalpress Plus, Levetix, Mitten Plus, Nazzec, Provas Comp, Provas Plus en Valsartan/Hydrochlorthiazide. Het bedrijf dat deze geneesmiddelen op de markt brengt, is Novartis.

Waarom werd Diovan Comp beoordeeld?

Diovan Comp en aanverwante namen zijn in de EU goedgekeurd via nationale procedures. Dit heeft geleid tot verschillen in de wijze waarop het geneesmiddel kan worden gebruikt in de verschillende lidstaten waar het in de handel is gebracht. Deze verschillen zijn terug te vinden in de samenvattingen van de productkenmerken, etiketteringen en bijsluiters. De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – Geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)) heeft vastgesteld dat Diovan Comp dient te worden geharmoniseerd.

Op 27 mei 2008 verwees de Europese Commissie de zaak naar het CHMP om de vergunningen voor het in de handel brengen van Diovan Comp en aanverwante namen in de EU en de EER te harmoniseren.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

In het licht van de ingediende gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité was het CHMP van oordeel dat de samenvattingen van de productkenmerken, etiketteringen en bijsluiters in de gehele EU moesten worden geharmoniseerd.

¹ Artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, verwijzing op grond van onderling afwijkende besluiten genomen door de lidstaten.

4.1 Therapeutische indicaties

Het CHMP kwam tot de volgende geharmoniseerde indicatie (de aandoening waarvoor het geneesmiddel mag worden gebruikt): *“Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen. Diovan Comp in vaste dosiscombinatie is geïndiceerd voor patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende met valsartan of hydrochloorthiazide als monotherapie onder controle kan worden gehouden .”*

Het CHMP besprak het gebruik van Diovan Comp bij patiënten die eerder met een andere angiotensine-II-receptorantagonist zijn behandeld, en besloot dat de overstap op Diovan Comp alleen wenselijk is als deze patiënten eerder met valsartan zijn behandeld. De nieuwe formulering betekent tevens dat Diovan Comp in alle lidstaten ook kan worden gebruikt voor patiënten die eerder met hydrochloorthiazide zijn behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het CHMP besprak hoe Diovan Comp, een vaste dosiscombinatie van twee werkzame stoffen, dient te worden geïntroduceerd in de behandeling van patiënten bij wie de bloeddruk niet onder controle kan worden gehouden met een van de werkzame stoffen als monotherapie. Het CHMP adviseerde voor de doseringsrubriek een formulering te gebruiken die nauwkeuriger aangeeft hoe op Diovan Comp moet worden overgestapt. Het CHMP besloot met name dat patiënten bij wie de bloeddruk met valsartan of hydrochloorthiazide onvoldoende onder controle kan worden gehouden, direct op Diovan Comp kunnen overstappen, mits de nieuwe behandeling overeenkomt met de aanbevolen doseringen voor de afzonderlijke werkzame stoffen. Daarnaast dienen artsen, voordat ze een hogere sterkte van Diovan Comp voorschrijven, er rekening mee te houden dat bij de meeste patiënten de maximale effecten binnen vier weken worden waargenomen, maar dat dit bij sommige patiënten vier tot acht weken kan duren.

4.3 Contra-indicaties

Het CHMP kwam ook een geharmoniseerde formulering voor de contra-indicaties overeen (situaties waarin het geneesmiddel niet mag worden gebruikt):

- “- Overgevoeligheid voor valsartan, hydrochloorthiazide, andere van sulfonamide afgeleide geneesmiddelen of voor een van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstig gestoorde leverfunctie, biliaire cirrose en cholestase.
- Ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min), anurie.
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie en symptomatische hyperurikemie.”

Het Comité stelde vast dat in sommige lidstaten bepaalde contra-indicaties uit de samenvatting van de productkenmerken konden worden geschrapt, omdat deze nu door de geharmoniseerde formulering werden gedekt. De verwijderde contra-indicaties waren: hepatische encefalopathie, biliaire obstructie, jicht en ziekte van Addison. Het Comité verwijderde ook een contra-indicatie voor vrouwen die borstvoeding geven, omdat het van oordeel was dat de hoeveelheid hydrochloorthiazide die in moedermelk werd aangetroffen, zeer laag was.

Overige wijzigingen

Het CHMP harmoniseerde de rubriek met bijzondere waarschuwingen in de samenvatting van de productkenmerken en nam hierin waarschuwingen op over fotosensibiliteit en problemen met de functie van de bij schildklieren bij patiënten die thiazidediuretica als hydrochloorthiazide gebruiken. Verder harmoniseerde het Comité de rubriek over interacties met andere geneesmiddelen in de samenvatting van de productkenmerken. In de nieuwe formulering worden de mogelijke interacties

Rapporteur:	Dr. Alar Irs (Estland)
Corapporteur:	Dr. Liv Mathiesen (Noorwegen)
Begindatum verwijzing:	Juni 2008
Antwoorden firma verstrekt op:	27 oktober 2008, 16 februari 2009
Adviesdatum:	19 maart 2009

met Diovan Comp toegelicht en wordt aangegeven welke interacties gerelateerd zijn aan een van beide of beide werkzame stoffen.

De gewijzigde informatie voor artsen en patiënten is [hier](#) beschikbaar.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 26 mei 2009 gepubliceerd.

Rapporteur:	Dr. Alar Irs (Estland)
Corapporteur:	Dr. Liv Mathiesen (Noorwegen)
Begindatum verwijzing:	Juni 2008
Antwoorden firma verstrekt op:	27 oktober 2008, 16 februari 2009
Adviesdatum:	19 maart 2009