

Londen, 18 februari 2009
Doc. Ref. EMEA/150574/2009
EMA/H/A-30/998

**Vragen en antwoorden inzake de verwijzing voor
Diovan filmomhulde tabletten en harde capsules
met valsartan 40, 80, 160 of 320 mg**

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de beoordeling van Diovan (en aanverwante namen) afgerond.

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA heeft geconcludeerd dat het nodig is om de voorschriftinformatie voor Diovan 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?

Diovan behoort tot een groep geneesmiddelen die angiotensine-II-receptorblokkers 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. Diovan blokkeert de werking van angiotensine II. Hierdoor ontspannen de bloedvaten zich en daalt de bloeddruk.

Diovan kan worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met hypertensie (hoge bloeddruk), patiënten die pas een hartinfarct hebben gehad (tussen 12 uur en 10 dagen geleden) of patiënten met hartfalen die tekenen van een niet goed werkend hart vertonen, zoals kortademigheid en zwelling van de voeten en benen als gevolg van vochtophoping. Bij hartfalen wordt Diovan gebruikt wanneer andere typen geneesmiddelen voor de behandeling van hartfalen, zoals angiotensineconverterend-enzymremmers (ACE-remmers) of bètablokkers, niet kunnen worden gebruikt. Het middel kan alleen of in combinatie met ACE-remmers worden gebruikt.

Bij deze aandoeningen kunnen alle sterkten worden gebruikt, met uitzondering van de laagste (40 mg), die niet kan worden gebruikt voor de behandeling van hypertensie. De sterkte van 320 mg was niet op alle markten verkrijgbaar.

Diovan kan in de EU en de EER ook onder andere merknamen verkrijgbaar zijn: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovane, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg en Varexan. Het bedrijf dat het middel op de markt brengt, is Novartis.

Waarom werd Diovan beoordeeld?

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

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

Op 30 mei 2008 verwees de Europese Commissie de zaak naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) om de vergunningen voor het in de handel brengen van Diovan 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 dienden te worden geharmoniseerd.

De geharmoniseerde delen zijn:

Therapeutische indicaties

Het CHMP keurde het gebruik van Diovan voor de *“behandeling van essentiële hypertensie”* goed. Het Comité concludeerde eveneens dat de dosis van 320 mg zorgt voor een bescheiden, maar statistisch significante extra verlaging van de bloeddruk in vergelijking met de dosis van 160 mg en een vergelijkbare bescheiden verhoging van de snelheid waarmee de bloeddruk onder controle wordt gebracht.

Het CHMP besprak ook de indicaties voor de behandeling van hartfalen en na een recent myocardinfarct. Het Comité stelde vast dat in sommige lidstaten het gebruik van Diovan na een myocardinfarct beperkt was tot patiënten die geen ACE-remmers verdroegen. Maar gezien het feit dat valsartan alleen minstens zo effectief het aantal sterfgevallen na een acuut myocardinfarct vermindert als captopril (een ACE-remmer) alleen, keurde het CHMP de volgende geharmoniseerde indicatie goed: *Behandeling van klinisch stabiele patiënten met symptomatisch hartfalen of asymptomatische systolische linkerventrikeldisfunctie na een recent (12 uur – 10 dagen) myocardinfarct.*

Dosering en wijze van toediening

Het CHMP besprak drie gebieden waarop sprake was van een verschil:

- het gebruik van Diovan in combinatie met ACE-remmers en bètablokkers (drievoudige combinatie) bij chronisch hartfalen;
- de regulering van dosisverhogingen;
- aanbevelingen voor de dosering bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

De resultaten van onderzoeken met een drievoudige combinatietherapie (zoals een onderzoek met de naam VALIANT) in ogenschouw nemend, stelde het CHMP vast dat er bij patiënten die alle drie geneesmiddelen ontvingen, geen sprake was van verhoogde mortaliteit en dat er daarom geen bezwaar was tegen de drievoudige combinatie. Het Comité was het er echter over eens dat een dergelijke combinatie voorlopig niet dient te worden aanbevolen, totdat er meer bewijs is dat de positieve baten-risicoverhouding ondersteunt. Tot besluit keurde het CHMP de volgende tekst goed: *“De aanbevolen startdosis van Diovan is 40 mg tweemaal daags. Verhoging tot 80 mg en 160 mg tweemaal daags dient te gebeuren met intervallen van minimaal twee weken, tot de hoogste dosis die door de patiënt wordt verdragen. Het dient overwogen te worden om de dosis van gelijktijdig ingenomen diuretica te verlagen. De maximale dagelijkse dosis die in klinische studies is toegediend, is 320 mg verdeeld over enkele doses. Valsartan mag met andere therapieën voor hartfalen worden toegediend. De drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en valsartan wordt echter niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Beoordeling van de nierfunctie dient altijd onderdeel te zijn van de evaluatie van patiënten met hartfalen.”*

Contra-indicaties

Het CHMP stelde vast dat er een verschil was wat betreft het al of niet gecontra-indiceerd zijn van Diovan bij patiënten met nierfalen. Na beoordeling van de beschikbare gegevens besloot het CHMP dat valsartan 80 mg kan worden gebruikt als startdosis bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Het Comité merkte op dat er geen onderzoek naar valsartan onder patiënten met ernstig nierfalen is verricht, maar constateerde dat er geen sprake is van een eventueel veiligheidsprobleem, omdat de primaire eliminatieroute van valsartan via het spijsverteringskanaal (gal) is, niet via de nieren.

Omdat Diovan via de gal wordt uitgescheiden, besloot het CHMP echter dat Diovan gecontra-indiceerd dient te zijn voor patiënten met ernstige leveraandoeningen en “niet mag worden toegediend aan patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, cirrose of biliaire obstructie”.

Het CHMP bracht ook de contra-indicatie voor het gebruik van Diovan tijdens zwangerschap of borstvoeding in overeenstemming met de recente aanbevelingen van de deskundigen van de werkgroep Geneesmiddelenbewaking en adviseerde daarom de contra-indicatie bij zwangerschap te schrappen en de volgende aanbeveling voor het gebruik tijdens borstvoeding op te nemen: “Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van valsartan tijdens de periode van borstvoeding, wordt Diovan (valsartan) niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding de voorkeur, vooral bij pasgeboren of te vroeg geboren zuigelingen.”

Bijzondere voorzorgen

Het CHMP overwoog de noodzaak om een aantal voorzorgen bij gebruik te harmoniseren:

- gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die kalium bevatten of de kaliumspiegel verhogen. Het CHMP keurde de volgende tekst goed: “Als een geneesmiddel dat invloed heeft op de kaliumspiegel, noodzakelijk wordt geacht in combinatie met valsartan, wordt controle van de kaliumspiegels in plasma aanbevolen”;
- patiënten met een verminderde leverfunctie of cholestase (galstuwingsproblemen met de afvoer van gal). Het Comité besloot dat er geen aanpassing van de startdosis nodig is bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie. Bij patiënten met cholestase mag de dosis echter niet hoger zijn dan 80 mg en dient valsartan met voorzichtigheid te worden gebruikt. Het CHMP keurde de volgende tekst goed:
Een aanpassing van de dosis is niet vereist bij patiënten met een creatinineklaring >10 ml/min. Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie zonder cholestase mag de dosis valsartan niet hoger zijn dan 80 mg (zie rubriek 4.4).

Daarnaast heeft het CHMP andere delen van de productinformatie bijgewerkt om deze in overeenstemming te brengen met de nieuwe gegevens die beschikbaar zijn gekomen. De gewijzigde informatie voor artsen en patiënten is [hier](#) beschikbaar.

Ter publicatie met volledige documentatie na besluit van de Commissie:

Het besluit van de Europese Commissie werd op 16 februari 2009 gepubliceerd.

Rapporteur:	Dr. Alar Irs (Estland)
Co-rapporteur:	Dr. Liv Mathison (Noorwegen)
Begindatum verwijzing:	24 april 2008
Antwoorden firma verstrekt op:	20 oktober 2008
Adviesdatum:	20 november 2008