

London den 18 februari 2009
Dok. ref. EMEA/150558/2009
EMA/H/A-30/998

Frågor och svar om hänskjutningsförfarandet för Diovan filmdragerade tabletter och hårda kapslar innehållande valsartan 40, 80, 160 eller 320 mg

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har avslutat en granskning av Diovan (med synonymer). Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) kom fram till att förskrivningsinformationen för Diovan behöver harmoniseras inom Europeiska unionen (EU) och Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES).

Granskningen genomfördes i enlighet med ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 30¹.

Vad är Diovan?

Diovan tillhör en grupp av läkemedel som kallas angiotensin-II-receptorantagonister och används för att sänka förhöjt blodtryck. Angiotensin II är ett kärlsammandragande ämne som finns i kroppen och kan orsaka förhöjt blodtryck. Diovan verkar genom att hämma effekten av angiotensin II. Detta leder till att kärlen vidgar sig och blodtrycket sjunker.

Diovan kan användas för att behandla patienter med hypertoni (høgt blodtryck), patienter som nyligen har haft en hjärtinfarkt (mellan 12 timmar och 10 dagar tidigare) eller patienter med hjärtsvikt om de visar tecken på att deras hjärta inte fungerar som det ska, såsom andfåddhet och svullna fötter och ben på grund av vätskeansamling. Diovan används vid hjärtsvikt när andra typer av läkemedel som används vid hjärtsvikt, såsom angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller betablockerare, inte kan användas. Det kan användas ensamt eller i kombination med ACE-hämmare.

Alla styrkor kan användas vid dessa sjukdomar, utom den lägsta styrkan (40 mg), som inte kan användas för behandling av hypertoni. Styrkan 320 mg fanns inte på alla marknader.

Diovan kan även förekomma under andra handelsnamn inom EU och EES: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovane, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg och Varexan. Företaget som marknadsför det är Novartis.

Varför granskades Diovan?

Diovan har godkänts inom Europeiska unionen (EU) genom nationella förfaranden. Detta har resulterat i skillnader mellan medlemsstaterna i hur läkemedlet kan användas, vilket märks genom de skillnader som observerats i produktresuméer, märkning och bipacksedlar i de länder där produkten marknadsförs. Samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)) har fastställt att Diovan behöver harmoniseras.

Den 30 maj 2008 hänsköt Europeiska kommissionen ärendet till Kommittén för humanläkemedel (CHMP) för harmonisering av godkännandena för försäljning av Diovan inom EU och EES.

¹ Artikel 30 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, hänskjutande på grund av olika beslut som fattats av medlemsstater.

Vilka är CHMP:s slutsatser?

Mot bakgrund av inlämnade data och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén ansåg CHMP att produktresuméerna, märkningen och bipacksedlarna skulle harmoniseras inom EU.

De områden som harmoniserats är:

Terapeutiska indikationer

CHMP godkände användningen av Diovan för *”behandling av essentiell hypertoni”*. Kommittén drog också slutsatsen att dosen 320 mg ger en blygsam, men statistiskt signifikant, ytterligare reduktion av blodtrycket jämfört med 160 mg och en likartad blygsam ökning av graden av blodtryckskontroll.

CHMP diskuterade också indikationerna vid behandling av hjärtsvikt och efter en nyligen genomgången hjärtinfarkt. Kommittén noterade att en del medlemsstater (MS) hade en begränsning för användning av Diovan efter hjärtinfarkt hos patienter som inte tål ACE-hämmare. Men med tanke på att valsartan som ges ensamt är minst lika effektivt som kaptopril (en ACE-hämmare) som ges ensamt när det gäller att minska dödligheten efter en akut hjärtinfarkt, godkände CHMP den harmoniserade indikationen: *Behandling av kliniskt stabila patienter med symtomatisk hjärtsvikt eller asymtomatisk systolisk vänsterkammardysfunktion efter nyligen (12 timmar – 10 dagar) genomgången hjärtinfarkt.*

Dosering och administreringssätt

CHMP diskuterade tre områden där det förekom skillnader:

- användning av Diovan tillsammans med ACE-hämmare och betablockerare (trippelkombination) vid kronisk hjärtsvikt,
- hur doshöjningar ska hanteras,
- dosrekommendationer hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion.

Genom att se på resultaten från studier där behandling med trippelkombinationen användes (exempelvis en studie som heter VALIANT) noterade CHMP att dödligheten inte ökade hos patienter som fick alla tre läkemedlen och det bör därför inte vara några problem med trippelkombinationen. Kommittén enades dock om att en sådan kombination ändå inte borde rekommenderas förrän det finns fler bevis som stödjer att förhållandet fördelar/risker för denna kombination är positivt. Slutligen godkände CHMP följande text:

”Rekommenderad startdos av Diovan är 40 mg två gånger dagligen. Upptitrering till 80 mg och 160 mg två gånger dagligen ska göras i intervall om minst två veckor till den högre dosen, beroende på vad patienten tolererar. Man bör ta i beaktande att dosen diuretika vid samtidig behandling ska reduceras. Den maximalt administrerade dygnsdosen i kliniska prövningar är 320 mg i avdelade doser.

Valsartan kan ges tillsammans med annan behandling för hjärtsvikt. Samtidig behandling med ACE-hämmare och betablockerare rekommenderas emellertid inte (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Utvärdering av patienter med hjärtsvikt ska alltid omfatta en bedömning av njurfunktion.”

Kontraindikationer

CHMP noterade att det förekom skillnader när det gäller om Diovan skulle kontraindiceras hos patienter med njursvikt. Efter att ha utvärderat tillgängliga data enades CHMP om att valsartan 80 mg kan användas som startdos hos patienter med nedsatt njurfunktion. Kommittén noterade att det inte hade genomförts någon studie på patienter med svår njursvikt, men identifierade inte några möjliga säkerhetsproblem, eftersom den främsta elimineringsvägen för valsartan är via magtarmkanalen (gallan) och inte via njurarna. CHMP rekommenderade därför att kontraindikationen skulle tas bort.

Eftersom Diovan elimineras via gallan, enades CHMP om att det dock skulle kontraindiceras hos patienter med svår leversjukdom och *”ska inte administreras till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, cirros eller gallvägsobstruktion”*.

CHMP justerade också kontraindikationen för användning av Diovan under graviditet och amning enligt rekommendationerna från experter på biverkningsbevakning och rekommenderade därför att kontraindikationen vid graviditet tas bort och att rekommendationen för användning under amning

skulle vara: *Eftersom det inte finns någon information om användning av valsartan under amning, rekommenderas inte Diovan (valsartan), utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterade säkerhetsprofiler att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.*”

Särskilda försiktighetsåtgärder

CHMP behandlade behovet att harmonisera följande försiktighetsåtgärder:

- Samtidig användning av andra läkemedel som innehåller, eller höjer, kaliumnivån. CHMP godkände följande text: *”Om ett läkemedel som påverkar kaliumnivåerna anses nödvändigt i kombination med valsartan, rekommenderas övervakning av kaliumnivåerna i plasma.”*
- Patienter med nedsatt leverfunktion eller gallstas (problem att eliminera galla). Kommittén enades om att det inte behövs någon initial dosjustering hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Dosen av valsartan ska dock inte överstiga 80 mg hos patienter med gallstas och ska användas med försiktighet. CHMP godkände följande text:
Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med kreatininclearance >10 ml/min. För patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg (se avsnitt 4.4).

CHMP uppdaterade också andra delar av produktinformationen i överensstämmelse med de nya data som blivit tillgängliga. Den ändrade informationen till läkare och patienter finns [här](#).

För publikation med fullständig dokumentation efter kommissionsbeslut:

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut den 16 februari 2009.

Rapportör:	Dr Alar Irs (Estland)
Medrapportör:	Dr Liv Mathison (Norge)
Startdatum för hänskjutningsförfarande:	24 april 2008
Företagets svar lämnades den:	20 oktober 2008
Datum för yttrande:	20 november 2008