

## **Întrebări și răspunsuri privind sesizarea referitoare la Diovan comprimate filmate și capsule tari care conțin valsartan 40, 80, 160 sau 320 mg**

Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a finalizat evaluarea Diovan (și denumirile asociate).

Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al agenției a concluzionat că este necesară armonizarea informațiilor de prescriere pentru Diovan în Uniunea Europeană (UE) și în Spațiul Economic European (SEE).

Evaluarea a fost efectuată în baza unei „sesizări în temeiul articolului 30”<sup>1</sup>.

### **Ce este Diovan?**

Diovan aparține unei clase de medicamente cunoscute ca antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, care contribuie la controlul hipertensiunii arteriale. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care determină constricția vaselor sanguine, provocând astfel creșterea tensiunii arteriale. Diovan acționează prin blocarea efectului angiotensinei II. Ca urmare, vasele de sânge se relaxează și tensiunea arterială scade.

Diovan poate fi utilizat la tratarea pacienților cu hipertensiune (tensiune arterială ridicată), a pacienților care au suferit recent un atac de cord (în urmă cu 12 ore până la 10 zile) sau a pacienților cu insuficiență cardiacă atunci când aceștia prezintă semne că inima nu funcționează foarte bine, precum dispnee și umflarea picioarelor și a labelor picioarelor cauzată de acumularea de lichid. În ceea ce privește insuficiența cardiacă, Diovan este utilizat atunci când nu pot fi folosite alte tipuri de medicamente utilizate în caz de insuficiență cardiacă, precum inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sau betablocați. Medicamentul poate fi utilizat separat și în combinație cu inhibitori ACE.

În cazul acestor boli pot fi utilizate toate concentrațiile, cu excepția celei mai scăzute (40 mg), care nu poate fi utilizată la tratarea hipertensiunii. Concentrația de 320 mg nu a fost disponibilă pe toate piețele.

Diovan poate fi, de asemenea, disponibil în Uniunea Europeană și SEE sub alte denumiri comerciale: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovine, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg, și Varexan. Societatea care comercializează medicamentul este Novartis.

### **De ce a fost evaluat Diovan?**

Diovan este autorizat în Uniunea Europeană (UE) prin intermediul procedurilor naționale. Aceasta a determinat divergențe între statele membre cu privire la modul în care poate fi utilizat medicamentul, lucru demonstrat de diferențele constatate între rezumatele caracteristicilor produsului (RCP), etichetarea și prospectele din țările în care produsul este comercializat. Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman (CMD(h)) a identificat necesitatea armonizării cu privire la Diovan.

---

<sup>1</sup> Articolul 30 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, sesizare pe motiv de decizii divergente adoptate de statele membre

La 30 mai 2008, Comisia Europeană a înaintat o sesizare Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) în vederea armonizării autorizațiilor de introducere pe piață pentru Diovan la nivelul Uniunii Europene și a SEE.

### **Care sunt concluziile CHMP?**

În lumina datelor înaintate și a dezbaterilor științifice din cadrul Comitetului, CHMP consideră că RCP, etichetarea și prospectele trebuie să fie armonizate pe teritoriul Uniunii Europene.

Punctele armonizate includ:

### **Indicații terapeutice**

CHMP a avizat favorabil utilizarea Diovan în „*tratamentul hipertensiunii esențiale*”. Comitetul a concluzionat, de asemenea, că doza de 320 mg determină o reducere suplimentară modestă, dar statistic semnificativă, a tensiunii arteriale în comparație cu doza de 160 mg, precum și o creștere la fel de modestă a ratei controlului tensiunii arteriale.

CHMP a discutat, de asemenea, indicațiile în cadrul tratamentului insuficienței cardiace și în urma unui infarct miocardic (IM) recent. Comitetul a constatat că anumite state membre (SM) au limitat utilizarea Diovan în urma IM la pacienții care prezintă intoleranță la inhibitorii ACE. Cu toate acestea, având în vedere că valsartanul administrat separat este cel puțin la fel de eficace ca și captoprilul (un inhibitor ACE) administrat separat în ceea ce privește reducerea mortalității totale după un IM acut, CHMP a avizat favorabil indicația armonizată: *Tratamentul pacienților stabili din punct de vedere clinic cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție sistolică asimptomatică la ventriculul stâng în urma unui infarct miocardic recent (12 ore – 10 zile).*

### **Doze și mod de administrare**

CHMP a discutat punctele în care au existat divergențe:

- utilizarea Diovan împreună cu inhibitori ACE și betablocanți (triplă combinație) în cazul insuficienței cardiace cronice,
- controlul creșterii dozelor,
- recomandările de dozare la pacienții cu insuficiență renală și hepatică.

În urma examinării rezultatelor studiilor în care a fost utilizat tratamentul cu triplă combinație (cum ar fi studiul denumit VALIANT), CHMP a constatat că nu a existat o creștere a mortalității la pacienții cărora li s-au administrat toate cele trei medicamente și, prin urmare, nu ar trebui să existe motive de îngrijorare în ceea ce privește tripla combinație. Cu toate acestea, Comitetul a convenit că o astfel de combinație nu trebuie încă să fie recomandată până în momentul în care vor exista mai multe dovezi în sprijinul raportului pozitiv beneficii-riscuri. În concluzie, CHMP a avizat favorabil următorul text:

*„Doza inițială recomandată de Diovan este de 40 mg de două ori pe zi. Creșterea dozei la 80 mg și 160 mg de două ori pe zi trebuie realizată la intervale de cel puțin două săptămâni până la doza cea mai mare, în funcție de toleranța pacientului. Trebuie avută în vedere reducerea dozei diureticelor administrate concomitent. Doza maximă zilnică administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg în doze divizate.*

*Valsartan poate fi administrat împreună cu alte medicamente pentru insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, tripla combinație constând dintr-un inhibitor ACE, un betablocant și valsartan nu este recomandată (a se vedea punctele 4.4 și 5.1).*

*Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să includă întotdeauna o evaluare a funcției renale.”*

### **Contraindicații**

CHMP a constatat existența unei divergențe în ceea ce privește contraindicația Diovan în cazul pacienților cu insuficiență renală. În urma evaluării datelor disponibile, CHMP a convenit că valsartan 80 mg poate fi utilizat ca doză inițială la pacienții cu funcție renală redusă. Comitetul a constatat că nu a existat niciun studiu referitor la valsartan pe pacienții cu insuficiență renală severă, însă nu a identificat nicio potențială problemă de siguranță deoarece calea primară de eliminare a valsartanului este cea digestivă (biliară) și nu cea renală. Prin urmare, CHMP a recomandat eliminarea contraindicației.

Cu toate acestea, deoarece Diovan este eliminat pe cale biliară, CHMP a convenit că acest medicament trebuie să fie contraindicat la pacienții cu probleme hepatice grave și că „nu trebuie administrat pacienților cu disfuncție hepatică severă, ciroză sau obstrucție biliară”.

De asemenea, CHMP a aliniat contraindicația utilizării Diovan în timpul sarcinii sau alăptării la recente recomandări ale experților în farmacovigilență și, prin urmare, a recomandat eliminarea contraindicației în timpul sarcinii, recomandarea privind utilizarea în timpul alăptării urmând a fi: „Deoarece nu există informații disponibile cu privire la utilizarea valsartanului în timpul alăptării, Diovan (Valsartan) nu este recomandat și se preferă tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine determinate în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui nou născut sau a unui copil născut prematur”.

### **Precauții speciale**

CHMP a analizat necesitatea armonizării mai multor precauții de utilizare:

- utilizarea concomitentă a altor medicamente care conțin potasiu sau determină creșterea nivelului de potasiu. CHMP a avizat favorabil următorul text: „Dacă un medicament care afectează nivelurile de potasiu este considerat necesar în combinație cu valsartan, se recomandă monitorizarea nivelului potasiului plasmatic”.
- pacienții cu insuficiență hepatică sau colestază (probleme în ceea ce privește eliminarea bilei). Comitetul a convenit că nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată. Cu toate acestea, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg la pacienții cu colestază și trebuie să fie utilizată cu precauție. CHMP a avizat favorabil următorul text:  
*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance-ul creatininei >10ml/min.  
La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg (a se vedea punctul 4.4).*

CHMP a actualizat, de asemenea, alte părți ale informațiilor despre produs, pentru a le alinia la noile date disponibile. Informațiile modificate adresate medicilor și pacienților sunt disponibile [aici](#).

### **Pentru publicare împreună cu documentația completă după decizia Comisiei:**

Comisia Europeană a emis o decizie la 16 februarie 2009.

Raportor:	Dr. Alar Irs (Estonia)
Coraportor:	Dr. Liv Mathison (Norvegia)
Data inițierii sesizării:	24 aprilie 2008
Răspunsurile societății transmise la:	20 octombrie 2008
Data avizului:	20 noiembrie 2008