

Londres, 18 de febrero de 2009

Doc. Ref. EMEA/150565/2009

EMA/H/A-30/998

**Preguntas y respuestas sobre el procedimiento de arbitraje para
Diovan comprimidos recubiertos con película y cápsulas duras que contienen 40, 80, 160
ó 320 mg de valsartán**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo una revisión de Diovan (y nombres asociados).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia ha llegado a la conclusión de que es necesario armonizar la información sobre prescripción de Diovan en la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo (EEE).

La revisión tuvo lugar en el marco de un procedimiento de arbitraje realizado de conformidad con el artículo 30¹.

¿Qué es Diovan?

Diovan pertenece a un grupo de medicamentos denominados antagonistas de los receptores de la angiotensina II, que ayudan a controlar la elevación de la presión arterial. La angiotensina II es una sustancia del organismo que hace que los vasos sanguíneos se estrechen, lo que provoca un aumento de la presión arterial. Diovan actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II. Como resultado, los vasos sanguíneos se relajan y la presión arterial disminuye.

Diovan puede utilizarse para el tratamiento de pacientes con hipertensión (presión arterial alta), pacientes que han sufrido un infarto de miocardio reciente (entre 12 horas y 10 días antes) o pacientes con insuficiencia cardíaca que muestren signos de que su corazón no está funcionando bien del todo, como dificultad para respirar o edema de los pies y las piernas debido a la acumulación de líquidos. En el caso de la insuficiencia cardíaca, Diovan se utiliza cuando no se puede recurrir a otro tipo de medicamentos administrados en la insuficiencia cardíaca, como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o betabloqueantes. Puede administrarse en monoterapia o en combinación con IECA.

En los pacientes con estas enfermedades se pueden utilizar todas las dosis de Diovan, salvo la más baja (40 mg), que no sirve para el tratamiento de la hipertensión. La dosis de 320 mg no está disponible en todos los mercados.

Además, Diovan puede comercializarse en la UE y en el EEE con otras denominaciones comerciales: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovine, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg y Varexan. La empresa que fabrica el medicamento es Novartis.

¿Cuáles fueron los motivos de la revisión de Diovan?

Diovan se ha autorizado en la Unión Europea (UE) mediante los procedimientos nacionales, lo que ha provocado divergencias entre los Estados miembros con respecto a la forma de utilizar el medicamento, como reflejan las diferencias observadas en los resúmenes de las características del producto (RCP), los etiquetados y los prospectos en los países donde se comercializa el producto. El

¹ Artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, remisión motivada por las decisiones divergentes adoptadas por los Estados miembros.

Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados (CMD(h)) – Medicamentos Humanos ha considerado necesaria la armonización para Diovan.

El 30 de mayo de 2008, la Comisión Europea remitió el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) con el fin de armonizar las autorizaciones de comercialización de Diovan en la UE y en el EEE.

¿Cuáles fueron las conclusiones del CHMP?

El CHMP, tras considerar los datos presentados y el debate científico mantenido en el seno del Comité, llegó a la conclusión de que deben armonizarse los RCP, los etiquetados y los prospectos en toda la UE.

Los aspectos que deben armonizarse son los siguientes:

Indicaciones terapéuticas

El CHMP aprobó el uso de Diovan en el «tratamiento de la hipertensión esencial». El Comité dictaminó también que la dosis de 320 mg produce una reducción adicional modesta, pero estadísticamente significativa, de la presión arterial en comparación con la dosis de 160 mg, y un aumento igualmente modesto de la tasa de control de la presión arterial.

El CHMP analizó además las indicaciones de Diovan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y después de un infarto de miocardio reciente. El Comité observó que algunos Estados miembros habían limitado el uso de Diovan después de un infarto de miocardio a los pacientes que no toleran los IECA. Pero considerando que el valsartán administrado en monoterapia es al menos tan eficaz como el captopril (un IECA) administrado en monoterapia para reducir la mortalidad total después de un infarto agudo de miocardio, el CHMP aprobó la indicación armonizada: *Tratamiento de pacientes clínicamente estables con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio reciente (12 horas – 10 días).*

Posología y forma de administración

El CHMP examinó tres aspectos en los que existían divergencias:

- el uso de Diovan junto con IECA y betabloqueantes (triple combinación) en la insuficiencia cardíaca crónica;
- la manera de aumentar la dosis;
- la posología recomendada en los pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Tras analizar los resultados de los estudios en los que se utilizó un tratamiento de triple combinación (como el estudio VALIANT), el CHMP advirtió que, al no observarse ningún incremento de la mortalidad entre los pacientes que recibieron los tres medicamentos, la triple combinación no debía ser motivo de preocupación. Sin embargo, el Comité decidió que, aun así, no debía recomendarse esa combinación hasta que existieran más pruebas científicas que justificaran una relación favorable entre beneficio y riesgo. En conclusión, el CHMP aprobó el texto siguiente:

«La dosis inicial recomendada de Diovan es de 40 mg dos veces al día. El ajuste al alza de la dosis hasta 80 mg y 160 mg dos veces al día debe realizarse a intervalos de al menos dos semanas hasta alcanzar la dosis máxima, según la tolerancia del paciente. Se valorará la posibilidad de reducir la dosis de los diuréticos concomitantes. La dosis máxima diaria administrada en los ensayos clínicos es de 320 mg en tomas divididas.

El valsartán puede administrarse con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no se recomienda la combinación triple de un IECA, un betabloqueante y valsartán (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca debe incluir siempre una valoración de la función renal.»

Contraindicaciones

El CHMP observó que había discrepancias en cuanto a la necesidad de contraindicar o no el uso de Diovan en los pacientes con insuficiencia renal. Tras examinar los datos disponibles, el CHMP se mostró de acuerdo en que la dosis de 80 mg de valsartán puede utilizarse como dosis inicial en los pacientes con disfunción renal. El Comité recordó que no se ha realizado ningún estudio del valsartán

en pacientes con insuficiencia renal grave, pero no apreció ningún posible problema relacionado con la seguridad, puesto que el valsartán se elimina principalmente por vía digestiva (biliar), no renal. Por consiguiente, el CHMP recomendó que se suprimiera la contraindicación.

No obstante, dado que Diovan se elimina por vía biliar, el CHMP se mostró de acuerdo en que debería estar contraindicado en los pacientes con hepatopatías graves y *«no debería administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis u obstrucción biliar»*.

En cuanto a la contraindicación del uso de Diovan durante el embarazo o la lactancia, el CHMP también respaldó las recomendaciones de los expertos en farmacovigilancia y consideró, en consecuencia, que debería retirarse la contraindicación en el embarazo y que tendría que incluirse la recomendación siguiente para el uso durante la lactancia: *«Dado que no existe información referente al uso de valsartán durante la lactancia natural, no se recomienda Diovan (valsartán) y serán preferibles otros tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor conocidos durante la lactancia, especialmente cuando se amamante a un recién nacido o a un lactante prematuro»*.

Precauciones especiales

El CHMP consideró necesario armonizar una serie de precauciones de uso:

- uso concomitante de otros medicamentos que contienen potasio o elevan la concentración de potasio. El CHMP aprobó el texto siguiente: *«Si se considera necesario administrar un medicamento que afecte a la concentración de potasio junto con valsartán, se aconseja vigilar la concentración plasmática de potasio»*.
- pacientes con insuficiencia hepática o colestasis (problemas con la eliminación de bilis). El Comité se mostró de acuerdo en que no es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Ahora bien, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg en los pacientes con colestasis y el fármaco ha de utilizarse con precaución. El CHMP aprobó el texto siguiente:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min. En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg (véase la sección 4.4).

El CHMP actualizó también otras partes de la información de los productos para adaptarla a los nuevos datos disponibles. La información modificada dirigida a los médicos y pacientes puede encontrarse [aquí](#).

Para publicación junto con la documentación completa tras la Decisión de la Comisión:

La Comisión Europea adoptó una Decisión el 16 de febrero de 2009.

Ponente:	Dr. Alar Irs (Estonia)
Coponente:	Dra. Liv Mathison (Noruega)
Fecha de inicio del procedimiento de arbitraje:	24 de abril de 2008
Fecha de presentación de las respuestas por la empresa:	20 de octubre de 2008
Fecha del dictamen:	20 de noviembre de 2008