

Londres, le 18 février 2009
Réf. doc. EMEA/150568/2009
EMEA/H/A-30/998

Questions et réponses sur la saisine relative à Diovan comprimés pelliculés et gélules contenant 40, 80, 160 ou 320 mg de valsartan

L'Agence européenne des médicaments (EMEA) a terminé un examen de Diovan (et dénominations associées).

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu qu'il est nécessaire d'harmoniser les informations de prescription de Diovan dans l'Union européenne (UE) et dans l'Espace économique européen (EEE).

L'examen a été réalisé dans le cadre d'une «saisine au titre de l'article 30»¹.

Qu'est-ce que Diovan?

Diovan fait partie de la classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, qui aident à contrôler l'hypertension. L'angiotensine II est une substance présente dans le corps qui provoque le resserrement des vaisseaux sanguins et fait ainsi augmenter la pression artérielle. Diovan agit en bloquant l'effet de l'angiotensine II. Il en résulte un relâchement des vaisseaux sanguins et une baisse de la pression artérielle.

Diovan peut être utilisé pour le traitement des patients présentant de l'hypertension (pression artérielle élevée), des patients qui viennent d'avoir une crise cardiaque (datant de 12 heures à 10 jours) ou des patients ayant une insuffisance cardiaque, lorsque des signes indiquent que leur cœur n'est pas entièrement fonctionnel, comme une respiration courte et un gonflement des pieds et des jambes, dû à une accumulation de liquide. Diovan est utilisé lorsque d'autres types de médicaments utilisés pour l'insuffisance cardiaque, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou les bêta-bloquants, ne peuvent être utilisés. Il peut être administré seul et en association avec des inhibiteurs de l'ECA.

Tous les dosages peuvent être employés dans ces maladies, sauf le plus faible (40 mg), qui ne peut être utilisé pour le traitement de l'hypertension. Le dosage à 320 mg n'était pas disponible sur tous les marchés.

Diovan peut aussi être disponible dans l'UE et dans l'EEE sous d'autres noms de spécialités: Angiosan, Coordinate, Dalzad, Diovane, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg, et Varexan. La société qui le commercialise est Novartis.

Quelles étaient les raisons de l'examen de Diovan?

Diovan a été autorisé dans l'UE via des procédures nationales. Cela a conduit à des divergences entre les États membres dans la façon dont le médicament peut être utilisé, comme on le voit dans les différences observées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), les étiquetages et les notices dans les pays où le produit est commercialisé. Diovan a été identifié comme nécessitant une harmonisation par le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)).

¹ Article 30 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, saisine pour raison de décisions divergentes prises par les États membres.

Le 30 mai 2008, la Commission européenne a transmis une saisine au comité des médicaments à usage humain (CHMP) visant à l'harmonisation des autorisations de mise sur le marché pour Diovan dans l'UE et dans l'EEE.

Quelles ont été les conclusions du CHMP?

Le CHMP, à la lumière des données présentées et de la discussion scientifique menée au sein du comité, était d'avis que les RCP, les étiquetages et les notices doivent être harmonisés pour l'ensemble de l'UE.

L'harmonisation concerne les rubriques suivantes:

Indications thérapeutiques

Le CHMP a approuvé l'utilisation de Diovan pour le «*traitement de l'hypertension essentielle*». Le comité a également conclu que le dosage à 320 mg induit une réduction additionnelle, modeste mais statistiquement significative, de la pression artérielle par rapport à 160 mg, ainsi qu'une augmentation également modeste du taux de contrôle de la pression artérielle.

Le CHMP a également discuté des indications dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et consécutivement à un infarctus récent du myocarde (IM). Le comité a constaté que certains États membres avaient imposé une limitation à l'utilisation de Diovan après un IM aux patients présentant une intolérance aux inhibiteurs de l'ECA. Cependant, compte tenu du fait que le valsartan pris seul est au moins aussi efficace que le captopril (un inhibiteur de l'ECA) administré seul, s'agissant de la réduction de la mortalité totale après un IM aigu, le CHMP a approuvé l'indication harmonisée suivante: «*Traitements des patients dont l'état clinique est stable et qui présentent une insuffisance cardiaque symptomatique ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique asymptomatique après un infarctus récent du myocarde (12 heures – 10 jours)*».

Posologie et mode d'administration

Le CHMP a discuté de trois sujets pour lesquels il y avait une divergence:

- l'utilisation de Diovan en association avec des inhibiteurs de l'ECA et des bêta-bloquants (association triple) dans l'insuffisance cardiaque chronique,
- la gestion des augmentations des doses,
- les recommandations de dosage chez les patients présentant une insuffisance rénale et hépatique.

Considérant les résultats d'études dans lesquelles a été utilisé le traitement par l'association triple (comme l'étude nommée VALIANT), le CHMP a constaté qu'il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité chez les patients ayant reçu les trois médicaments et que par conséquent il ne devrait pas y avoir d'inquiétude en ce qui concerne l'association triple. Toutefois, le comité était d'accord sur le fait qu'une telle association ne doit néanmoins pas être recommandée tant qu'il n'y a pas davantage de preuves en faveur de son rapport bénéfices/risques positif. En conclusion, le CHMP a approuvé le texte suivant:

«*La dose de départ de Diovan recommandée est de 40 mg deux fois par jour. L'augmentation de la dose à 80 mg et à 160 mg deux fois par jour doit intervenir à des intervalles d'au moins deux semaines jusqu'à la dose la plus élevée, en fonction de la tolérance du patient. Il convient de prendre en considération une réduction de la dose de diurétiques administrés concomitamment. La dose journalière maximale administrée dans les essais cliniques est de 320 mg en doses réparties sur la journée.*

Le valsartan peut être administré simultanément avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Cependant, l'association triple d'un inhibiteur de l'ECA, d'un bêta-bloquant et de valsartan n'est pas recommandée (voir les paragraphes 4.4 et 5.1).

L'évaluation des patients présentant une insuffisance cardiaque doit toujours inclure une évaluation de la fonction rénale.»

Contre-indications

Le CHMP a constaté qu'il y avait une divergence sur la question de savoir si l'utilisation de Diovan devait être contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Après évaluation des

données disponibles, le CHMP a accepté que le valsartan 80 mg puisse être utilisé comme dose de départ chez les patients dont la fonction rénale est réduite. Le comité a remarqué qu'il n'y avait pas d'étude relative au valsartan utilisé chez les patients avec une insuffisance rénale grave, mais aucun problème de sécurité possible n'a été identifié, car la principale voie d'élimination du valsartan est la voie digestive (biliaire) et non la voie rénale. Le CHMP a par conséquent recommandé que la contre-indication soit retirée.

Cependant, du fait de l'élimination de Diovan par voie biliaire, le CHMP est d'accord qu'il doit être contre-indiqué chez les patients présentant de graves maladies du foie et qu'il «*ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique grave, une cirrhose ou une obstruction biliaire*».

Le CHMP a également aligné la contre-indication de l'utilisation de Diovan pendant la grossesse ou l'allaitement sur les récentes recommandations des experts en pharmacovigilance et a par conséquent recommandé que la contre-indication pendant la grossesse soit retirée et que la recommandation de l'utilisation pendant l'allaitement soit formulée comme suit: «*En raison de l'absence d'information relative à l'utilisation du valsartan pendant l'allaitement, Diovan (valsartan) n'est pas recommandé et d'autres traitements présentant des profils de sécurité mieux établis sont préférables pendant l'allaitement, en particulier pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson prématuré*».

Précautions particulières

Le CHMP a examiné la nécessité d'harmoniser un certain nombre de précautions d'emploi:

- l'utilisation concomitante d'autres médicaments contenant du potassium ou faisant augmenter son taux. Le CHMP a approuvé le texte suivant: «*Si un médicament qui modifie les taux de potassium est jugé nécessaire en association avec le valsartan, il est conseillé de surveiller les taux plasmatiques de potassium*»;
- les patients présentant une insuffisance hépatique ou une cholestase (problèmes d'élimination de la bile). Le comité a accepté qu'aucun ajustement de la dose initiale ne soit nécessaire chez les patients présentant une insuffisance légère à modérée de la fonction hépatique. Toutefois, la dose de valsartan ne doit pas excéder 80 mg chez les patients présentant une cholestase et doit être utilisée avec prudence. Le CHMP a approuvé le texte suivant:

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients dont la clairance de la créatinine est >10ml/min.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase, la dose de valsartan ne doit pas excéder 80 mg (voir paragraphe 4.4).

Le CHMP a également mis à jour d'autres parties des informations sur le produit, pour les mettre en concordance avec les nouvelles données disponibles. Les informations modifiées destinées aux médecins et aux patients sont disponibles [ici](#).

Pour publication avec la documentation complète après la décision de la Commission:

La Commission européenne a adopté une décision en date du 16 février 2009.

Rapporteur:	D ^r . Alar Irs (Estonie)
Co-rapporteur:	D ^r . Liv Mathison (Norvège)
Date de début de la saisine:	24 avril 2008
Réponses de la société données le:	20 octobre 2008
Date de l'avis:	20 novembre 2008