

Londra, 18 febbraio 2009
Doc. Rif. EMEA/150570/2009
EMA/H/A-30/998

**Domande e risposte sul deferimento per
Diovan compresse film-rivestite e capsule rigide
contenenti valsartan 40, 80, 160 o 320 mg**

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha terminato l'esame di Diovan (e denominazioni associate).

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che è necessario armonizzare le informazioni prescrittive di Diovan nell'Unione europea (UE) e nello Spazio economico europeo (SEE).

L'esame del medicinale è stato svolto nell'ambito di un deferimento ai sensi dell'articolo 30¹.

Che cos'è Diovan?

Diovan appartiene ad una classe di medicinali chiamati antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, che aiutano a controllare l'ipertensione. L'angiotensina II è una sostanza dell'organismo che provoca il restringimento dei vasi sanguigni, con conseguente elevazione della pressione sanguigna. Diovan agisce bloccando l'effetto dell'angiotensina II. Di conseguenza, i vasi sanguigni si rilassano e la pressione si abbassa.

Diovan può essere usato per il trattamento di pazienti con ipertensione (alta pressione del sangue), pazienti che hanno appena avuto un infarto (tra 12 ore e 10 giorni prima) o di pazienti con insufficienza cardiaca che mostrano segni che il cuore non funziona appieno, ad es. fiato corto e gonfiore dei piedi e delle gambe dovuto ad accumulo di liquidi. Nell'insufficienza cardiaca, Diovan si usa quando non è possibile utilizzare altri tipi di medicinali impiegati in caso di insufficienza cardiaca, ad es. gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) o i betabloccanti. Il medicinale può essere usato da solo e in associazione agli ACE inibitori.

In queste malattie si possono usare tutti i dosaggi, ad eccezione del dosaggio più basso (40 mg), che non può essere usato per il trattamento dell'ipertensione. Il dosaggio da 320 mg non era disponibile in tutti i mercati.

Diovan può essere disponibile nell'UE e nell'SEE anche con denominazioni diverse: Angiosan, Cordinate, Dalzad, Diovane, Kalpress, Miten, Novacard, Provas, Rixil, Tareg e Varexan. La ditta che commercializza il medicinale è la Novartis.

Perché è stato esaminato Diovan?

Diovan è autorizzato nell'Unione europea (UE) mediante procedure nazionali. Questo ha portato a divergenze tra Stati membri sul modo in cui può essere usato il medicinale, come risulta dalle

¹ Articolo 30 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, deferimento in base ai motivi delle decisioni divergenti adottate dagli Stati membri

differenze riscontrate nei riassunti delle caratteristiche del prodotto, nell'etichettatura e nei fogli illustrativi nei paesi in cui è commercializzato il prodotto. Il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentralizzate per i medicinali per uso umano (CMD(h)) ha giudicato che Diovan richiede un'armonizzazione.

Il 30 maggio 2008 la Commissione europea ha deferito la questione al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) al fine di armonizzare le autorizzazioni all'immissione in commercio di Diovan nell'UE e nell'SEE.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP, alla luce dei dati presentati e della discussione scientifica all'interno del Comitato, ha espresso il parere che i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e i fogli illustrativi debbano essere armonizzati nell'UE.

L'armonizzazione riguarda i seguenti punti:

Indicazioni terapeutiche

Il CHMP ha approvato l'uso di Diovan nel *"trattamento dell'ipertensione essenziale"*. Il Comitato ha anche concluso che la dose da 320 mg provoca una riduzione supplementare della pressione sanguigna, modesta ma statisticamente significativa, rispetto ai 160 mg e un aumento analogamente modesto del tasso di controllo della pressione sanguigna.

Il CHMP ha inoltre discusso le indicazioni per il trattamento dell'insufficienza cardiaca e a seguito di un recente infarto miocardico. Il Comitato ha notato che alcuni Stati membri limitavano l'uso di Diovan in seguito ad infarto miocardico ai pazienti intolleranti agli ACE inibitori. Tuttavia, visto che valsartan somministrato da solo ha un'efficacia almeno equivalente a quella di captopril (ACE inibitore) somministrato da solo nella riduzione della mortalità totale dopo un infarto miocardico acuto, il CHMP ha approvato l'indicazione armonizzata: *Trattamento di pazienti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione sistolica del ventricolo sinistro asintomatica in seguito a infarto miocardico recente (12 ore - 10 giorni)*.

Posologia e modo di somministrazione

Il CHMP ha discusso tre punti oggetto di divergenze:

- l'uso di Diovan insieme ad ACE inibitori e betabloccanti (tripla combinazione) nell'insufficienza cardiaca cronica,
- come gestire gli aumenti delle dosi,
- la posologia raccomandata nei pazienti con insufficienza renale ed epatica.

Esaminando i risultati degli studi in cui è stato usato il trattamento con tripla combinazione (ad es. uno studio chiamato VALIANT), il CHMP ha notato che non c'era aumento della mortalità nei pazienti che avevano ricevuto tutti e tre i medicinali e quindi non ci dovrebbero essere problemi con la tripla combinazione. Tuttavia il Comitato ha convenuto che tale combinazione non deve essere raccomandata finché non ci saranno maggiori prove a sostegno del suo favorevole rapporto benefici-rischi. In conclusione, il CHMP ha approvato il testo seguente:

"La dose iniziale raccomandata di Diovan è 40 mg due volte al giorno. Il passaggio a 80 mg e 160 mg due volte al giorno deve essere effettuato ad intervalli di almeno due settimane fino alla dose più alta, a seconda della tolleranza del paziente. È opportuno prendere in considerazione la riduzione della dose dei diuretici concomitanti. La dose giornaliera massima somministrata negli studi clinici è 320 mg in dosi ripartite nel corso della giornata.

Valsartan può essere somministrato insieme ad altre terapie per l'insufficienza cardiaca. Tuttavia, la tripla combinazione di un ACE inibitore, un betabloccante e valsartan non è raccomandata (cfr. paragrafi 4.4 e 5.1). La valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca deve sempre comprendere l'esame della funzione renale".

Controindicazioni

Il CHMP ha notato che c'era una divergenza sul fatto che l'uso di Diovan debba essere controindicato nei pazienti con insufficienza renale. Previa valutazione dei dati disponibili, il CHMP ha convenuto

che valsartan 80 mg può essere usato come dose iniziale nei pazienti con ridotta funzione renale. Il Comitato ha notato che non ci sono stati studi con valsartan nei pazienti affetti da insufficienza renale grave, ma non ha individuato possibili problemi di sicurezza dal momento che la principale via di eliminazione di valsartan è la via digerente (biliare) e non renale. Il CHMP ha pertanto raccomandato di sopprimere la controindicazione.

Tuttavia, poiché Diovan viene eliminato attraverso la via biliare, il CHMP ha convenuto che deve essere controindicato nei pazienti con malattie epatiche gravi e *"non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza epatica grave, cirrosi od ostruzione biliare"*.

Il CHMP ha anche allineato la controindicazione dell'impiego di Diovan durante la gravidanza o l'allattamento alle recenti raccomandazioni degli esperti di farmacovigilanza e quindi ha raccomandato di eliminare la controindicazione in gravidanza e di formulare così la raccomandazione d'impiego durante l'allattamento: *"Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di valsartan durante l'allattamento, Diovan (Valsartan) non è raccomandato e sono preferibili terapie alternative dal profilo di sicurezza meglio accertato durante l'allattamento, specialmente se si allatta un neonato o un bambino pre-termine"*.

Precauzioni speciali

Il CHMP ha esaminato la necessità di armonizzare una serie di precauzioni d'impiego:

- uso concomitante di altri medicinali che contengono potassio o che ne aumentano il livello. Il CHMP ha approvato il testo seguente: *"Se si ritiene necessario l'impiego di un medicinale che influisce sui livelli di potassio in associazione a valsartan, si consiglia di tenere sotto controllo i livelli plasmatici di potassio"*;
- pazienti con insufficienza epatica o colestasi (problemi di eliminazione della bile). Il Comitato ha convenuto che non è necessario alcun adattamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza tra lieve e moderata della funzione epatica. Tuttavia, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg nei pazienti con colestasi e il medicinale deve essere usato con cautela. Il CHMP ha approvato il testo seguente:
Nessun adattamento del dosaggio è richiesto per i pazienti con clearance della creatinina >10 ml/min. Nei pazienti con insufficienza epatica tra lieve e moderata senza colestasi la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg (cfr. paragrafo 4.4).

Il CHMP ha anche aggiornato altre parti delle informazioni sul prodotto per allinearle ai nuovi dati disponibili. Le informazioni corrette per medici e pazienti sono disponibili [qui](#).

Da pubblicare insieme alla documentazione completa dopo la decisione della commissione:

La Commissione europea ha adottato una decisione il 16 febbraio 2009.

Relatore:	Dr Alar Irs (Estonia)
Correlatore:	Dr Liv Mathison (Norvegia)
Data d'inizio del deferimento:	24 aprile 2008
Risposte della ditta fornite il:	20 ottobre 2008
Data del parere:	20 novembre 2008