

**VALSARTAN 40 MG TABLETten PCH**  
**VALSARTAN 80 MG TABLETten PCH**  
**VALSARTAN 160 MG TABLETten PCH**  
**VALSARTAN 320 MG TABLETten PCH**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Valsartan 40 mg tabletten PCH, filmomhulde tabletten  
Valsartan 80 mg tabletten PCH, filmomhulde tabletten  
Valsartan 160 mg tabletten PCH, filmomhulde tabletten  
Valsartan 320 mg tabletten PCH, filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Valsartan 40 mg PCH bevat 40 mg valsartan per filmomhulde tablet.  
Valsartan 80 mg PCH bevat 80 mg valsartan per filmomhulde tablet.  
Valsartan 160 mg PCH bevat 160 mg valsartan per filmomhulde tablet.  
Valsartan 320 mg PCH bevat 320 mg valsartan per filmomhulde tablet.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke Valsartan 320 mg PCH filmomhulde tablet bevat 0,085 mg zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Valsartan 40 mg PCH: Gele, ovaalvormige, filmomhulde tablet, met aan een zijde een breukstreep en de opdruk "V" aan een kant van de breukstreep en "40" aan de andere kant van de breukstreep.

Valsartan 80 mg PCH: Roze, ovaalvormige, filmomhulde tablet, met aan een zijde een breukstreep en de opdruk "V" aan een kant van de breukstreep en "80" aan de andere kant van de breukstreep.

Valsartan 160 mg PCH: Gele, ovaalvormige, filmomhulde tablet, met aan een zijde een breukstreep en de opdruk "V" aan een kant van de breukstreep en "160" aan de andere kant van de breukstreep.

Valsartan 320 mg PCH: Paarse, ovaalvormige, filmomhulde tablet, met aan een zijde een breukstreep en de opdruk "V" aan een kant van de breukstreep en "320" aan de andere kant van de breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

*Hypertensie* (alleen de sterkte van 40 mg)

Behandeling van hypertensie bij kinderen en jongeren van 6 tot 18 jaar.

*Hypertensie* (alleen de sterktes van 80 mg, 160 mg en 320 mg)

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en hypertensie bij kinderen van 6 tot 18 jaar.

*Recent myocardinfarct* (alleen de sterktes van 40 mg, 80 mg en 160 mg)

Behandeling van klinisch stabiele volwassen patiënten met symptomatisch hartfalen of asymptomatische linkerventrikel systolische disfunctie na een recent (12 uur – 10 dagen) myocardinfarct (zie rubriek 4.4 en 5.1).

*Hartfalen* (alleen de sterktes van 40 mg, 80 mg en 160 mg)

Behandeling van volwassen patiënten met symptomatisch hartfalen wanneer ACE-remmers niet worden verdragen of bij patiënten die intolerant zijn voor bètablokkers als add-on-therapie bij ACE-remmers wanneer mineralocorticoïdreceptorantagonisten niet ingenomen kunnen worden (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### **Dosering**

***Hypertensie*** (alleen de sterktes van 80 mg, 160 mg en 320 mg)

De aanbevolen dosis valsartan is éénmaal daags 80 mg. De antihypertensieve werking is merkbaar binnen 2 weken en het maximale bloeddrukverlagende effect wordt bereikt binnen 4 weken. Bij sommige patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is, kan de dosis verhoogd worden tot 160 mg met een maximum van 320 mg.

Valsartan kan ook worden toegediend samen met andere antihypertensiva (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). De toevoeging van een diureticum zoals hydrochloorthiazide zal de bloeddruk nog verder doen dalen bij deze patiënten.

***Recent myocardinfarct*** (alleen de sterktes van 40 mg, 80 mg en 160 mg)

Bij klinisch stabiele patiënten kan al 12 uur na het optreden van het myocardinfarct met de behandeling gestart worden. Na een startdosis van 20 mg tweemaal daags, dient valsartan verhoogd te worden tot 40 mg, 80 mg en 160 mg tweemaal daags gedurende de volgende paar weken. De startdosis kan verkregen worden met de deelbare 40 mg tablet.

De beoogde maximale dosis is 160 mg tweemaal daags. Over het algemeen wordt aanbevolen dat patiënten twee weken na de start van de behandeling een dosis bereiken van 80 mg tweemaal daags en dat de maximale dosis van 160 mg tweemaal daags bereikt wordt na drie maanden, afhankelijk van

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

de verdraagbaarheid door de patiënt. Als symptomatische hypotensie of renale disfunctie voorkomen, dient een dosisverlaging in overweging genomen te worden.

Valsartan mag gebruikt worden bij patiënten die behandeld worden met andere post-myocardinfarct therapieën, zoals trombolytica, acetylsalicylzuur, bètablokkers, statines en diuretica. De combinatie met ACE-remmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Beoordeling van de nierfunctie dient altijd onderdeel te zijn van de evaluatie van post-myocardinfarct-patiënten.

**Hartfalen** (alleen de sterktes van 40 mg, 80 mg en 160 mg)

De aanbevolen startdosis valsartan is 40 mg tweemaal daags. Opwaartse titratie tot 80 mg en 160 mg tweemaal daags dient te gebeuren met intervallen van ten minste twee weken tot de hoogste dosis die door de patiënt verdragen wordt. Het dient overwogen te worden om de dosis van gelijktijdig ingenomen diuretica te verlagen. De maximale dagelijkse dosis die is toegediend in klinisch onderzoek, is 320 mg in verdeelde doses.

Valsartan mag toegediend worden samen met andere behandelingen voor hartfalen. De drievoudige combinatie van een ACE-remmer, valsartan en een bètablokker of kaliumsparend diureticum wordt echter niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1). De evaluatie van patiënten met hartfalen moet altijd een beoordeling van de nierfunctie omvatten.

### ***Aanvullende informatie over speciale populaties***

#### ***Ouderen***

Bij oudere patiënten is geen dosisaanpassing nodig.

#### ***Nierfunctiestoornissen***

Voor volwassen patiënten met een creatinineklaring > 10 ml/min (zie rubriek 4.4 en 5.2) is geen dosisaanpassing nodig.

#### ***Leverfunctiestoornissen***

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zonder cholestase, dient de dosis valsartan de 80 mg niet te overschrijden. Valsartan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en bij patiënten met cholestase (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestase, mag de dosis valsartan niet hoger zijn dan 80 mg.

#### ***Pediatrische patiënten***

##### Pediatrische hypertensie

##### *Kinderen en jongeren van 6 tot 18 jaar*

De startdosis is 40 mg eenmaal daags bij kinderen die minder wegen dan 35 kg en 80 mg eenmaal daags bij kinderen die 35 kg of meer wegen. De dosis moet aangepast worden op basis van de bloeddrukrespons en tolerantie. Raadpleeg de onderstaande tablet voor de maximale dosis bestudeerd

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

in klinische studies. Doses hoger dan die in de tabel zijn niet onderzocht en worden daarom niet aanbevolen

Gewicht	Maximale doses bestudeerd in klinische studies
≥18 kg tot <35 kg	80 mg
≥35 kg tot <80 kg	160 mg
≥80 kg tot ≤160 kg	320 mg

*Kinderen jonger dan 6 jaar*

Beschikbare gegevens zijn beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2. De veiligheid en werkzaamheid van valsartan zijn echter niet bewezen bij kinderen jonger dan 1 jaar.

*Gebruik bij kinderen van 6 tot 18 jaar met nieraandoeningen*

Het gebruik bij kinderen met een creatinineklaring van < 30 ml/min en kinderen die dialyse ondergaan is niet onderzocht, daarom wordt valsartan niet aanbevolen bij deze patiënten. Er is geen dosisaanpassing nodig bij kinderen met een creatinineklaring van > 30 ml/min. De nierfunctie en serumkaliumwaarden moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

*Gebruik bij kinderen van 6 tot 18 jaar met leveraandoeningen*

Zoals bij volwassenen is valsartan gecontra-indiceerd bij kinderen met ernstige leveraandoeningen, galwegaandoeningen en bij patiënten met cholestase (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2). Er is beperkte klinische ervaring met valsartan bij kinderen met milde tot matige leveraandoeningen. De dosis valsartan mag niet meer zijn dan 80 mg bij deze patiënten.

*Pediatriesch hartfalen en recent myocardinfarct*

Valsartan is niet aanbevolen voor de behandeling van hartfalen of recent myocardinfarct bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar vanwege het gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

**Wijze van toediening**

Valsartan mag onafhankelijk van een maaltijd worden ingenomen en dient te worden ingenomen met water.

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie, levercirrose en cholestase.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van valsartan met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutsubstituten die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel kunnen verhogen (heparine, etc.) wordt niet aanbevolen. Frequentie controle van het kalium moet worden uitgevoerd.

##### Nierfunctiestoornis

Er is geen ervaring over het veilig gebruik bij patiënten met een creatinineklaring <10 ml/min en bij patiënten die dialyse ondergaan. Daarom moet valsartan met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten. Er is geen dosisaanpassing nodig bij volwassen patiënten met een creatinineklaring van >10 ml/min (zie rubriek 4.2 en 5.2).

##### Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een milde tot matige verminderde leverfunctie zonder cholestase dient valsartan met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2 en 5.2).

##### Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met ernstige natrium- en/of volumedepletie, zoals degenen die hoge doses diuretica toegediend krijgen, kan in zeldzame gevallen symptomatische hypotensie optreden na het starten van de behandeling met valsartan. Natrium- en/of volumedepletie dient gecorrigeerd te worden vóór de start van de valsartanbehandeling, bijvoorbeeld door verlaging van de dosis diureticum.

##### Stenose van de nierarterie

Bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose bij slechts één functionele nier, is niet bekend of het gebruik van valsartan veilig is.

Kortdurende toediening van valsartan aan twaalf patiënten met renovasculaire hypertensie veroorzaakt door een unilaterale nierarteriestenose, induceerde geen significante verschillen in de renale hemodynamiek, het serumcreatinine of de bloeddureumstikstofspiegel (BUN). Aangezien andere farmaca die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden echter een stijging van de bloeddureumspiegel en de serumcreatinineconcentratie kunnen veroorzaken bij patiënten met unilaterale nierarteriestenose, is controle van de nierfunctie veiligheidshalve aanbevolen als patiënten met valsartan behandeld worden.

##### Niertransplantatie

Er is op het moment geen ervaring in het veilig gebruik van valsartan bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

##### Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme dienen niet behandeld te worden met valsartan aangezien

**VALSARTAN 40 MG TABLETten PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETten PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETten PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETten PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

hun renine-angiotensinesysteem niet geactiveerd wordt.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Net als bij alle andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met aorta- of mitralisstenose of hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM).

Zwangerschap

Behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine-II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met angiotensine-II-receptorantagonisten onmiddellijk gestaakt te worden en moet (indien geschikt) begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Recent myocardiinfarct (alleen de sterktes van 40 mg, 80 mg en 160 mg)

De combinatie van captopril en valsartan vertoonde geen additioneel klinisch voordeel. In plaats daarvan was het risico op bijwerkingen groter, vergeleken met de behandeling met de afzonderlijke actieve bestanddelen (zie rubrieken 4.2 en 5.1). Daarom wordt deze combinatie van valsartan met een ACE-remmer niet aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer de behandeling gestart wordt bij post-myocardiinfarctpatiënten. Beoordeling van de nierfunctie dient altijd onderdeel te zijn van de evaluatie van post-myocardiinfarctpatiënten (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van valsartan bij post-myocardiinfarctpatiënten heeft gewoonlijk enige daling van de bloeddruk tot gevolg, maar het is meestal niet nodig om vanwege een aanhoudende symptomatische hypotensie met de behandeling te stoppen, mits de voorgeschreven doseringsinstructies gevolgd worden (zie rubriek 4.2).

Hartfalen

Het risico op bijwerkingen, in het bijzonder hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief hartfalen), in het bijzonder, kunnen toenemen wanneer valsartan wordt gebruikt in combinatie met een ACE-remmer. Bij patiënten met hartfalen werd met de drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en valsartan geen klinisch voordeel aangetoond (zie rubriek 5.1). Deze combinatie verhoogt aanwijsbaar het risico op bijwerkingen en wordt dan ook niet aanbevolen. Drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een mineralocorticoïdereceptorantagonist en valsartan wordt eveneens niet aanbevolen. Het gebruik van deze combinaties mag alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk moeten regelmatig worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden als de behandeling wordt gestart bij patiënten met hartfalen. De evaluatie van patiënten met hartfalen moet altijd een beoordeling van de nierfunctie omvatten (zie rubriek 4.2).

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

Gebruik van valsartan bij patiënten met hartfalen resulteert vaak in een geringe daling van de bloeddruk, maar stopzetting van de behandeling wegens aanhoudende symptomatische hypotensie is doorgaans niet noodzakelijk mits de instructies voor de dosering worden gevolgd (zie rubriek 4.2). Bij patiënten bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen), is de behandeling met ACE-remmers in verband gebracht met oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen en/of de dood. Aangezien valsartan een angiotensine II-receptorantagonist is, kan niet worden uitgesloten dat het gebruik van valsartan in verband kan worden gebracht met verslechtering van de nierfunctie.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig ingenomen te worden bij patiënten met diabetische nefropathie

#### Ziektegeschiedenis van angio-oedeem

Angio-oedeem, inclusief zwelling van de larynx en glottis die blokkade van de luchtweg veroorzaakt en/of zwelling van het gelaat, de lippen, pharynx en/of tong is gemeld bij patiënten die met valsartan werden behandeld; een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem ervaren bij het gebruik van andere geneesmiddelen, inclusief ACE-remmers. Als angio-oedeem optreedt, moet onmiddellijk met Valsartan PCH worden gestopt en Valsartan PCH dient niet opnieuw te worden toegediend (zie rubriek 4.8).

#### Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensine II-receptorantagonisten, waaronder valsartan (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten deden zich buikpijn, misselijkheid, braken en diarree voor. De symptomen verdwenen na stopzetting van angiotensine II-receptorantagonisten. Wanneer intestinaal angio-oedeem wordt vastgesteld, moet het gebruik van valsartan worden gestaakt en moet gepaste monitoring plaatsvinden tot de symptomen volledig zijn verdwenen.

#### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van het RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

#### Overige aandoeningen die het renine-angiotensinesysteem stimuleren (alleen de sterkte van 320 mg)

**VALSARTAN 40 MG TABLETten PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETten PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETten PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETten PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 30 december 2024**

**Bladzijde : 8**

Bij patiënten van wie de nierfunctie afhankelijk is van de werking van het renine-angiotensinesysteem (bijvoorbeeld patiënten met ernstig congestief hartfalen), is behandeling met angiotensine-converting-enzymremmers geassocieerd met oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen en/of overlijden. Aangezien valsartan een angiotensine-II-antagonist is, kan niet worden uitgesloten dat het gebruik van valsartan geassocieerd kan zijn met een vermindering van de nierfunctie.

*Pediatrische patiënten*

Nierfunctiestoornis

Gebruik bij kinderen met een creatinineklaring van <30 ml/min en kinderen die dialyse ondergaan is niet onderzocht, daarom wordt valsartan niet aanbevolen bij deze patiënten. Er is geen dosisaanpassing nodig voor kinderen met een creatinineklaring van >30 ml/min (zie rubriek 4.2 en 5.2). De nierfunctie en serumkaliumwaarden moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met valsartan. Dit is vooral belangrijk als valsartan wordt toegediend in de aanwezigheid van andere aandoeningen (koorts, uitdroging) die mogelijk de nierfunctie verminderen.

Leverfunctiestoornis

Zoals bij volwassenen is valsartan gecontra-indiceerd bij kinderen met ernstige leveraandoeningen, galwegaandoeningen en patiënten met cholestase (zie rubriek 4.3 en 5.2). Er is beperkte klinische ervaring met valsartan bij kinderen met milde tot matige leveraandoeningen. De dosis valsartan mag niet hoger zijn dan 80 mg bij deze patiënten.

Hulpstoffen

*Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

*Zonnegeel FCF (E110) (Valsartan 320 mg PCH)*

Kan allergische reacties veroorzaken.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met ARBs, ACE-remmers, of aliskiren:*

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).



**VALSARTAN 40 MG TABLETTE PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTE PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTE PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTE PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

*Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen*

*Lithium*

Bij gelijktijdige toediening van lithium met angiotensineconverteerend enzymremmers of angiotensine II receptor antagonisten waaronder valsartan zijn reversibele verhogingen van lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt zorgvuldige controle van serumlithiumconcentraties aanbevolen. Het risico van lithiumtoxiciteit kan waarschijnlijk nog verder toenemen als ook een diureticum wordt gebruikt.

*Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten en andere geneesmiddelen die de kaliumspiegels kunnen verhogen*

Als een geneesmiddel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht in combinatie met valsartan, wordt controle van de plasmakaliumspiegel geadviseerd.

*Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik*

*Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur > 3 g/dag en niet-selectieve NSAID's*

Wanneer angiotensine-II-antagonisten gelijktijdig worden toegediend met NSAID's, kan het antihypertensieve effect kleiner worden. Ook kan gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-antagonisten en NSAID's leiden tot een groter risico op een verslechtering van de nierfunctie en een toename van serumkalium. Daarom worden controle van de nierfunctie aan het begin van behandeling en het voldoende hydrateren van de patiënt aanbevolen.

*Transporters*

*In vitro* gegevens duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter OATP1B1/OATP1B3 en van de hepatische effluxtransporter MRP2. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend. Gelijktijdige toediening van remmers van de uptaketransporter (bijv. rifampine, ciclosporine) of effluxtransporter (bijv. ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen. Neem passende voorzichtigheid in acht bij het opstarten of beëindigen van gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen.

*Overige*

Bij geneesmiddelinteractiestudies met valsartan zijn geen klinisch significante interacties gevonden met valsartan of een van de volgende geneesmiddelen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide.

*Pediatrische patiënten*

Hypertensie bij kinderen en jongeren, waarbij onderliggende nierafwijkingen vaak voorkomen, wordt voorzichtigheid getracht bij het gelijktijdig toedienen van valsartan met andere geneesmiddelen die het

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

renine-angiotensine-aldosteronsysteem, wat de serumkaliumwaarden verhoogd, remt. De nierfunctie en serumkaliumwaarden dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### ***Zwangerschap***

Het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA's is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico met AIIRA's kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met AIIRA's noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met AIIRA's onmiddellijk gestaakt te worden, en moet (indien geschikt) begonnen worden met een alternatieve therapie. Het is bekend dat blootstelling aan AIIRA's gedurende het tweede en derde trimester bij de mens foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeders AIIRA's hebben gebruikt, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

##### ***Borstvoeding***

Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn met betrekking tot het gebruik van valsartan tijdens het geven van borstvoeding, wordt valsartan niet aanbevolen en moet de voorkeur worden gegeven aan alternatieve behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel beter is vastgesteld. Dit geldt in het bijzonder bij het geven van borstvoeding aan een pasgeborene of vroeggeborene baby.

##### ***Vruchtbaarheid***

Valsartan heeft geen bijwerkingen op de voorplanting bij mannelijke of vrouwelijke ratten bij orale doses tot 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal hoger dan de maximaal aanbevolen humane dosering op een mg/m<sup>2</sup> basis (berekeningen schatten een orale dosis van 320 mg/dag bij een patiënt van 60 kg).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er mee rekening worden gehouden dat duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met hypertensie was de totale incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar met placebo en is in overeenstemming met de farmacologie van valsartan. De incidentie van bijwerkingen leek niet gerelateerd te zijn aan de dosis of behandelingsduur en toonde ook geen verband met geslacht, leeftijd of ras.

Bijwerkingen die gerapporteerd zijn in klinische studies, post-marketingervaring en laboratoriumbevindingen, zijn hieronder weergegeven volgens orgaansysteem.

Bijwerkingen worden gerangschikt naar frequentie, de meest voorkomende eerst, waarbij de volgende conventie wordt gebruikt:

*Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )*

*Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

*Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

*Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )*

*Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Voor alle bijwerkingen die gemeld zijn uit post-marketingervaring en laboratoriumbevindingen, is het niet mogelijk een frequentie toe te kennen en daarom worden deze vermeld met de frequentie 'niet bekend'.

#### **- Hypertensie**

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Afname in hemoglobine, afname in hematocriet, neutropenie, trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheid inclusief serumziekte
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Niet bekend	Verhoging van serumkalium, hyponatriëmie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	Vertigo
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Niet bekend	Vasculitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

Soms	Hoesten
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Soms	Buikpijn
Zeer zelden	Intestinaal angio-oedeem
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	Verhoging van leverfunctiewaarden inclusief verhoging van het serumbilirubine
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Niet bekend	Angio-oedeem, bulleuze dermatitis, huiduitslag, pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Niet bekend	Myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Niet bekend	Nierfalen en nierinsufficiëntie, verhoging van het serumcreatinine
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Vermoeidheid

## Pediatrische patiënten

### Hypertensie

Het antihypertensieve effect van valsartan is onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies (elke gevolgd door een vervolgerperiode of studie) en een open label studie. In deze studies zijn 711 kinderen van 6 tot 18 jaar geïncludeerd, met of zonder chronische nierziekte, waarvan 560 patiënten valsartan kregen. Buiten zelden voorkomende maagdarmstelselaandoeningen (zoals buikpijn, misselijkheid en braken) en duizeligheid waren er geen relevante verschillen met betrekking tot het type, de frequentie en de ernst van bijwerkingen tussen het veiligheidsprofiel van kinderen van 6 tot 18 jaar en die van volwassenen.

Een gepoolde analyse van 560 pediatrische hypertensieve patiënten (in de leeftijd van 6-17 jaar) die of valsartan monotherapie [n=483] of combinatie antihypertensieve therapie waaronder valsartan [n=77] kregen, was uitgevoerd. Van de 560 patiënten hadden er 85 (15,2%) een chronische nierziekte (uitgangswaarde GFR <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). In totaal zijn 45 (8,0%) patiënten gestopt met een studie vanwege bijwerkingen. In totaal hebben 111 (19,8%) patiënten een bijwerking ervaren, waarvan hoofdpijn (5,4%), duizeligheid (2,3%) en hyperkaliëmie (2,3%) het meest frequent voorkwamen. Bij patiënten met een chronische nierziekte waren de meest frequente bijwerkingen hyperkaliëmie (12,9%), hoofdpijn (7,1%), verhoogd bloedcreatinine (5,9%) en hypotensie (4,7%). Bij patiënten zonder chronische nierziekte waren de meest frequente bijwerkingen hoofdpijn (5,1%) en duizeligheid (2,7%). Bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten die valsartan in combinatie met andere antihypertensiva kregen dan bij valsartan alleen.

Uit neurocognitieve en ontwikkelingsbeoordelingen bij kinderen van 6 tot 16 jaar bleken er geen algemeen klinisch relevante bijwerkingen te zijn na 1 jaar na het gebruik van valsartan.

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

De antihypertensieve werking van valsartan bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar oud is onderzocht in drie gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies (elk gevolgd door een extensieperiode). In de eerste studie bij 90 kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar werden twee sterfgevallen en geïsoleerde gevallen van duidelijke levertransaminaseverhogingen waargenomen. Deze gevallen deden zich voor in een populatie met aanzienlijke comorbiditeiten. Een causaal verband met valsartan is niet vastgesteld. In de twee opvolgende studies waarin 202 kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar werden gerandomiseerd deden zich geen significante levertransaminaseverhogingen of sterfgevallen voor bij behandeling met valsartan.

In een gepoolde analyse van de twee opvolgende studies bij 202 hypertensieve kinderen (in de leeftijd van 1 tot 6 jaar) kregen alle patiënten valsartan monotherapie in de dubbelblind periodes (exclusief de ontwenningperiode voor de placebo). Hiervan gingen 186 patiënten door of in het verlengingsonderzoek of de open-labelperiode. Van de 202 patiënten hadden 33 (16,3%) CKD (baseline eGFR <90 ml/min). In de dubbelblinde periode stopten twee patiënten (1%) vanwege een bijwerking en in de open label of verlengingsperiode stopten vier patiënten (2,1%) vanwege een bijwerking. In de dubbelblinde periode ondervonden 13 (7,0%) patiënten ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen waren braken (n=3 (1,6%)) en diarree (n=2 (1,1%)). Er was één bijwerking (diarree) in de CKD-groep. In de open-labelperiode had 5,4% van de patiënten (10/186) ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerking was verminderde eetlust die werd gemeld door twee patiënten (1,1%). In zowel de dubbelblinde periode als de open-labelperiodes werd hyperkaliëmie gerapporteerd voor één patiënt in elke periode. Er waren geen gevallen van hypotensie of duizeligheid, noch in de dubbelblinde noch in de open-labelperiodes.

Hyperkaliëmie kwam vaker voor bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar met onderliggende chronische nierziekte (CKD). Het risico op hyperkaliëmie kan hoger zijn bij kinderen van 1 tot en met 5 jaar in vergelijking met kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.

Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in gecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten na een myocardinfarct en/of hartfalen wijkt af van het totale veiligheidsprofiel dat bij hypertensieve patiënten werd gezien. Dit kan een relatie hebben met de onderliggende aandoening van de patiënt. Bijwerkingen die optraden bij volwassen patiënten met post-myocardinfarct en/of hartfalen zijn hieronder weergegeven:

**- Post-myocardinfarct en/of hartfalen (enkel onderzocht bij volwassenen)**

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheid inclusief serumziekte

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Soms	Hyperkaliëmie
Niet bekend	Verhoogd serumkalium, hyponatriëmie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid, posturale duizeligheid
Soms	Syncope, hoofdpijn
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	Vertigo
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypotensie, orthostatische hypotensie
Niet bekend	Vasculitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms	Hoesten
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Soms	Misselijkheid, diarree
Zeer zelden	Intestinaal angio-oedeem
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	Verhoging van leverfunctiewaarden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms	Angio-oedeem
Niet bekend	Bulleuze dermatitis, huiduitslag, pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>	
Niet bekend	Myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Nierfalen en nierinsufficiëntie
Soms	Acuut nierfalen, verhoging van serumcreatinine
Niet bekend	Verhoging van bloedureumstikstof
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Asthenie, vermoeidheid

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

**4.9 Overdosering**

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 30 december 2024**

**Bladzijde : 15**

### Symptomen

Overdosering met valsartan kan leiden tot sterke hypotensie, dat kan leiden tot verminderd bewustzijn, circulatoire collaps en/of shock.

### Behandeling

De therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van het tijdstip van inname en het type en de ernst van de symptomen. Het stabiliseren van de circulatie is van primair belang.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in een achteroverliggende positie te worden geplaatst en volumesuppletie dient te worden gegeven.

Het is niet waarschijnlijk dat valsartan door middel van hemodialyse kan worden geëlimineerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten, ATC-code: C09CA03

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine-II (Ang II)-receptorantagonist. Het werkt selectief op het AT<sub>1</sub>-receptor-subtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De toegenomen plasmaconcentratie van angiotensine II als gevolg van AT<sub>1</sub>-receptorblokkade met valsartan kan de niet-geblokkeerde AT<sub>2</sub>-receptor stimuleren, wat het effect van de AT<sub>1</sub>-receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking aan de AT<sub>1</sub>-receptor en heeft een veel (ongeveer 20.000 maal) grotere affiniteit voor de AT<sub>1</sub>-receptor dan voor de AT<sub>2</sub>-receptor. Valsartan bindt niet aan of blokkeert geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is.

Valsartan heeft geen remmend effect op ACE (ook bekend als kininase II), dat Ang I in Ang II omzet en bradykinine afbreekt. Aangezien er geen effect is op ACE en geen potentiëring van bradykinine of substance P, is het niet waarschijnlijk dat angiotensine II-antagonisten geassocieerd zijn met hoesten. In klinische studies waar valsartan vergeleken werd met een ACE-remmer, was de incidentie van droge hoest significant ( $p < 0,05$ ) lager bij patiënten behandeld met valsartan dan bij degenen behandeld met een ACE-remmer (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinisch onderzoek bij patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest tijdens behandeling met een ACE-remmer, vertoonde 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazidediureticum toegediend kregen hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen behandeld met een ACE-remmer ( $p < 0,05$ ).

### Hypertensie (alleen de sterktes van 80 mg, 160 mg en 320 mg)

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie.

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH**  
**VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH**  
**VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH**  
**VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 30 december 2024**

**Bladzijde : 16**

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis, begint bij de meeste patiënten de antihypertensieve werking binnen 2 uur op te treden en wordt de grootste bloeddrukverlaging bereikt binnen 4-6 uur. Het bloeddrukverlagende effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening is het bloeddrukverlagende effect substantieel aanwezig binnen 2 weken en maximale effecten worden bereikt binnen 4 weken en blijven behouden tijdens langetermijnbehandeling. Gecombineerd met hydrochloorthiazide wordt er een significante additionele bloeddrukverlaging bereikt.

Plotselinge stopzetting van valsartan is niet geassocieerd met een rebound-hypertensie of andere ongunstige klinische effecten.

Bij hypertensiepatiënten met diabetes type II en microalbuminurie, is aangetoond dat valsartan de urine-excretie van albumine vermindert. De MARVAL-studie (Micro Albuminurie Reductie met Valsartan) beoordeelde de verlaging in de albumine-excretie (UAE) met valsartan (80-160 mg/od) versus amlodipine (5-10 mg/od), bij 332 patiënten met diabetes type II (gemiddelde leeftijd: 58 jaar; 265 mannen) met microalbuminurie (valsartan: 58 µg/min; amlodipine: 55,4 µg/min), normale of verhoogde bloeddruk en met goede nierfunctie (bloedcreatinine < 120 µmol/l). Na 24 weken was de UAE verlaagd ( $p < 0,001$ ) met 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 tot -19,1) met valsartan en ongeveer 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 tot 14,9) met amlodipine ondanks vergelijkbare mate van bloeddrukverlaging in beide groepen.

De Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)-studie onderzocht de werkzaamheid van valsartan bij het verlagen van UAE bij 391 hypertensieve patiënten (BD=150/88 mmHg) met diabetes type II, albuminurie (gemiddeld 102 µg/min; 20-700 µg/min) en goede nierfunctie (gemiddeld serumcreatinine = 80 µmol/l). Patiënten werden gerandomiseerd naar 1 of 3 doses valsartan (160, 320 en 640 mg/od) en behandeld gedurende 30 weken. Het doel van de studie was om de optimale dosis valsartan te bepalen voor het verlagen van UAE bij hypertensieve patiënten met diabetes type II. Na 30 weken was het percentage verandering in UAE bij hypertensiepatiënten significant verlaagd met 36% van de uitgangswaarde met 160 mg valsartan (95% CI; 22 tot 47%) en met 44% met 320 mg valsartan (95% CI; 31 tot 54%). Er werd geconcludeerd dat 160-320 mg valsartan klinisch relevante verlagingen van UAE bij hypertensiepatiënten met diabetes type II veroorzaakte.

Recent myocardiinfarct (alleen de sterktes van 40 mg, 80 mg en 160 mg)

De VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion studie (VALIANT) was een gerandomiseerde, gecontroleerde, multinationale, dubbelblind onderzoek met 14.703 patiënten met een acuut myocardiinfarct en tekenen, symptomen of radiologisch bewijs van congestief hartfalen en/of bewijs van linkerventrikel systolische disfunctie (kenbaar als een ejectionfracctie  $\leq 40\%$  in radionuclide ventriculografie of  $\leq 35\%$  in echocardiografie of ventriculair contrast angiografie). Patiënten werden binnen 12 uur tot 10 dagen na de aanvang van de myocardiinfarctsymptomen gerandomiseerd naar valsartan, captopril, of de combinatie van beide. De gemiddelde duur van de behandeling was twee jaar. Het primaire eindpunt was de tijd tot "all-cause mortality".

Valsartan was even effectief als captopril in het verlagen van de "all-cause mortality" na myocardiinfarct. "All-cause mortality" was vergelijkbaar in de valsartan- (19,9%), captopril- (19,5%) en valsartan + captopril- (19,3%) groepen. De combinatie van valsartan met captopril gaf geen extra voordeel ten opzichte van alleen captopril. Er was geen verschil tussen valsartan en captopril in "all-cause mortality"



**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 17**

gebaseerd op leeftijd, geslacht, ras, uitgangstherapie of onderliggende ziekte. Valsartan was ook effectief in het verlengen van de tijd tot en het verlagen van cardiovasculaire mortaliteit, ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen, terugkerend myocardinfarct, gereanimeerde patiënten na een hartstilstand en niet-fatale beroerte (secundair eindpunt).

Het veiligheidsprofiel van valsartan was in overeenstemming met het klinisch verloop bij patiënten in de post-myocardinfarct-setting. Met betrekking tot de nierfunctie, werd verdubbeling van serumcreatinine waargenomen bij 4,2% van de met valsartan behandelde patiënten, 4,8% van de met valsartan+captopril behandelde patiënten en 3,4% van de met captopril behandelde patiënten.

Stopzetten van de behandeling als gevolg van verschillende soorten nierfunctiestoornissen trad op bij 1,1% van de met valsartan behandelde patiënten, bij 1,3% van de met valsartan+captopril behandelde patiënten en bij 0,8% van de met captopril behandelde patiënten. Beoordeling van de nierfunctie dient onderdeel te zijn van de evaluatie van patiënten na een myocardinfarct.

Er was geen verschil in "all-cause mortality", cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit wanneer bètablokkers werden toegediend in combinatie met valsartan + captopril, alleen valsartan of alleen captopril. Ongeacht de behandeling was de mortaliteit lager in de patiëntengroep die behandeld werd met een bètablokker. Dit wijst erop dat het bekende voordeel van de bètablokker gehandhaafd bleef bij deze populatie in dit onderzoek.

Hartfalen (alleen de sterktes van 40 mg, 80 mg en 160 mg)

Val-HeFT was een gerandomiseerde, gecontroleerde, multinationale klinisch onderzoek naar het effect van valsartan, vergeleken met placebo, op morbiditeit en mortaliteit bij 5.010 patiënten met hartfalen in de NYHA-klasse II (62%), III (36%) en IV (2%), die gangbare behandeling kregen, met LVEF <40% en linkerventriculaire interne diastolische diameter (LVIDD) >2,9 cm/m<sup>2</sup>. Uitgangstherapieën waren o.a. ACE-remmers (93%), diuretica (86%), digoxine (67%) en bètablokkers (36%). De gemiddelde duur van follow-up was bijna 2 jaar. De gemiddelde dagelijkse dosis van valsartan in de Val-HeFT was 254 mg. De studie had twee primaire eindpunten: "all-cause mortality" (tijd tot de dood) en samengestelde mortaliteit en morbiditeit door hartfalen (tijd tot het eerste ziekteverschijnsel) gedefinieerd als dood, plotselinge dood met reanimatie, ziekenhuisopname voor hartfalen, of toediening van intraveneuze inotrope of vasodilaterende geneesmiddelen gedurende vier uur of meer zonder ziekenhuisopname. "All-cause mortality" was vergelijkbaar (P=NS) in de valsartan- (19,7%) en placebogroep (19,4%). Het primaire voordeel was een risicodaling van 27,5% (95% CI; 17 tot 37%) van de tijd tot eerste ziekenhuisopname voor hartfalen (13,9% versus 18,5%). Resultaten die in het voordeel lijken te zijn van placebo (samengestelde mortaliteit en morbiditeit was 21,9% in de placebo- versus 25,4% in de valsartangroep) werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met de combinatie van drie middelen, een ACE-remmer, een bètablokker en valsartan.

De voordelen waren het grootst voor een subgroep van patiënten die geen ACE-remmer (n=366) kregen. In deze subgroep was de 'all-cause mortality' significant verlaagd met valsartan in vergelijking tot placebo met 33% (95% CI: -6% tot 58%) (17,3% valsartan versus 27,1% placebo) en het samengestelde mortaliteits- en morbiditeitsrisico was significant afgenomen met 44% (24,9% valsartan versus 42,5% placebo).

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 18**

Bij patiënten die een ACE-remmer kregen zonder een bètablokker was de 'all-cause mortality' vergelijkbaar (P=NS) in de valsartan- (21,8%) en placebogroepen (22,5%). Het samengestelde mortaliteits- en morbiditeitsrisico was significant afgenomen met 18,3% (95% CI: 8% tot 28%) bij valsartan in vergelijking met placebo (31,0% versus 36,3%).

In de totale Val-HeFT-populatie toonden de met valsartan behandelde patiënten een significante verbetering in NYHA-klasse en in tekenen en symptomen van hartfalen, zoals dyspnoe, vermoeidheid, oedeem en rhonchi, in vergelijking tot placebo. Patiënten behandeld met valsartan hadden een betere kwaliteit van leven vergeleken met patiënten behandeld met placebo, zoals aangetoond door een verandering in de 'Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life' score ten opzichte van de uitgangswaarde bij het eindpunt. Bij de met valsartan behandelde patiënten was de ejectionfracctie significant toegenomen en LVIDD was significant afgenomen ten opzichte van de uitgangswaarde bij het eindpunt, vergeleken met placebo.

Overige: dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH**  
**VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH**  
**VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH**  
**VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 19**

Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan is bestudeerd in vier gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies met 561 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en met 165 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 6 jaar. De voornaamste onderliggende medische klachten, welke mogelijk bijdroegen aan hypertensie bij de kinderen in deze studies, waren aandoeningen van nieren en urinewegen en obesitas.

Klinische ervaring bij kinderen van 6 jaar en ouder

In een klinische studie met 261 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar met hypertensie, kregen patiënten die minder dan 35 kg wogen, dagelijks tabletten toegediend met 10, 40 of 80 mg valsartan (laag, middel en hoge doses), en patiënten, die 35 kg of meer wogen, kregen dagelijks tabletten toegediend met 20, 80 en 160 mg valsartan (laag, middel en hoge doses). Na twee weken verlaagde valsartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk op een dosisafhankelijke manier. Over het geheel, verminderden de drie dosisniveaus van valsartan (laag, middel en hoog) de systolische bloeddruk significant met respectievelijk 8, 10 en 12 mmHg ten opzichte van de beginwaarde. Patiënten werden opnieuw gerandomiseerd, waarbij ze dezelfde dosis valsartan toegediend bleven krijgen of werden overgezet op placebo. Bij de patiënten die de middel of hoge dosis valsartan toegediend bleven krijgen, was de systolische bloeddruk tijdens de dalperiode 4 en 7 mmHg lager dan bij patiënten placebo kregen toegediend. De systolische bloeddruk in de dalperiode bij patiënten die de lage dosis valsartan toegediend kregen, was te vergelijken met die bij patiënten die placebo kregen toegediend. Het dosisafhankelijke bloeddrukverlagende effect van valsartan was, in het algemeen, overeenkomstig bij alle demografische subgroepen.

In een tweede klinische studie met 300 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar met hypertensie, werden in aanmerking komende patiënten gerandomiseerd, waarbij ze gedurende 12 weken valsartan of enalapril toegediend kregen. Kinderen met een gewicht van  $\geq 18$  kg en  $< 35$  kg kregen 80 mg valsartan of 10 mg enalapril toegediend; kinderen met een gewicht van  $\geq 35$  kg en  $< 80$  kg kregen 160 mg valsartan of 20 mg enalapril toegediend; kinderen met een gewicht van  $\geq 80$  kg kregen 320 mg valsartan of 40 mg enalapril. De verlagingen van de systolische bloeddruk waren vergelijkbaar tussen patiënten, die valsartan (15 mmHg) en enalapril (14 mmHg) toegediend kregen (non-inferiority p-value  $< 0,0001$ ). Overeenkomstige resultaten werden bij diastolische bloeddruk geconstateerd met een verlaging van respectievelijk, 9,1 mmHg en 8,5 mmHg bij valsartan en enalapril.

In een derde, open label klinische studie, bij 150 pediatrische hypertensieve patiënten van 6 tot 17 jaar oud, kregen patiënten die in aanmerking kwamen (systolische bloeddruk  $\geq 95^e$  percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte) 18 maanden valsartan om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren. Van de 150 patiënten die deelnamen aan deze studie, kregen 41 patiënten gelijktijdig ook antihypertensiva. Op basis van gewichtscategorieën werden de patiënten gedoseerd voor start- en onderhoudsdosering. Patiënten die  $\geq 18$  tot  $< 35$  kg,  $\geq 35$  tot  $< 80$  kg en  $\geq 80$  tot  $< 160$  kg wogen, kregen respectievelijk 40 mg, 80 mg en 160 mg en de doses werden getitreerd tot 80 mg, 160 mg en 320 mg na een week. De helft van de geregistreerde patiënten (50,0%, n=75) had een chronische nierziekte, waarvan 29,3% (44)

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 20**

van de patiënten stadium 2 (GFR 60 – 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) of stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Gemiddeld was de verlaging van de bloeddruk 14,9 mmHg bij alle patiënten (uitgangswaarde 133,5 mmHg), 18,4 mmHg bij patiënten met chronische nierziekte (uitgangswaarde 131,9 mmHg) en 11,5 mmHg bij patiënten zonder chronische nierziekte (uitgangswaarde 135,1 mmHg). Het percentage patiënten dat de bloeddruk geheel onder controle kreeg (zowel systolische als diastolische bloeddruk < 95<sup>e</sup> percentiel) was iets hoger in de groep met chronische nierziekte (79,5%) vergeleken met de niet chronische nierziekte groep (72,2%).

*Klinische ervaring bij kinderen jonger dan 6 jaar*

Drie klinische studies werden uitgevoerd bij 291 patiënten in de leeftijd van 1 tot 5 jaar. In deze studies werden geen kinderen jonger dan 1 jaar bestudeerd.

In de eerste studie bij 90 patiënten, kon een dosisreactie niet worden aangetoond maar in de tweede studie bij 75 patiënten werden hogere doses valsartan gerelateerd aan een grotere bloeddrukverlaging.

De derde studie was een 6 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde studie om de dosisrespons van valsartan te evalueren bij 126 kinderen van 1 tot en met 5 jaar met hypertensie, met of zonder CKD gerandomiseerd naar ofwel 0,25 mg/kg of 4 mg/kg lichaamsgewicht. Op het eindpunt was de verlaging van de gemiddelde systolische bloeddruk (mean systolic blood pressure, MSBP)/gemiddelde diastolische bloeddruk (mean diastolic blood pressure, MDBP) met valsartan 4,0 mg/kg vergeleken met valsartan 0,25 mg/kg respectievelijk 8,5/6,8 mmHg versus 4,1/0,3 mmHg; (p=0,0157/p<0,0001). Evenzo vertoonde de CKD-subgroep ook reducties in MSBP/MDBP met valsartan 4,0 mg/kg vergeleken met 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg versus 1,2/+1,3 mmHg).

De Europese Geneesmiddelen Autoriteit (EMA) heeft de verplichting laten vallen om onderzoeksresultaten van Valsartan in te dienen voor de gehele onderverdeling van pediatrische patiënten bij hartfalen en hartfalen na een recent myocardinfarct. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### ***Absorptie***

Na orale toediening van alleen valsartan worden piekplasmaspiegels binnen 2-4 uur bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Voedsel vermindert de blootstelling (zoals gemeten met de AUC) aan valsartan met ongeveer 40% en de piekplasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) met ongeveer 50%, hoewel de valsartanplasmaconcentratie vanaf ongeveer 8 uur na inname vergelijkbaar is bij de niet-nuchtere en de nuchtere groep. Deze vermindering van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en valsartan kan daarom zowel met als zonder voedsel ingenomen worden.

### ***Distributie***

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 21**

Het steady-state verdelingsvolume na intraveneuze injectie is ongeveer 17 liter, wat erop duidt dat valsartan niet uitgebreid in de weefsels wordt verdeeld. Valsartan wordt sterk gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

### ***Biotransformatie***

Valsartan wordt niet in een hoge mate gemetaboliseerd aangezien slechts 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabooliet is in lage concentraties (minder dan 10% van de valsartan AUC) gevonden in plasma. Deze metabooliet is farmacologisch inactief.

### ***Eliminatie***

Valsartan vertoont multi-exponentiële vervalkinetiek ( $t_{1/2\alpha} < 1$  uur en  $t_{1/2\beta}$  ongeveer 9 uur). Valsartan wordt voornamelijk door galsecretie via de feces geëlimineerd (ongeveer 83% van de dosis) en renaal via de urine (ongeveer 13% van de dosis), hoofdzakelijk als onveranderd geneesmiddel. Na intraveneuze toediening bedraagt de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/uur en is de renale klaring 0,62 l/uur (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan bedraagt 6 uur.

### **Patiënten met hartfalen** (alleen de sterktes van 40 mg, 80 mg en 160 mg)

De gemiddelde tijd tot maximale concentratie en de eliminatiehalfwaardetijd van valsartan bij patiënten met hartfalen zijn vergelijkbaar met die waargenomen bij gezonde vrijwilligers. AUC- en  $C_{max}$ -waarden van valsartan nemen bijna evenredig toe met de dosisverhoging binnen het klinisch dosisbereik (40 tot 160 mg tweemaal daags). De gemiddelde accumulatiefactor is ongeveer 1,7. De schijnbare klaring van valsartan na orale toediening is ongeveer 4,5 l/uur. De schijnbare klaring bij patiënten met hartfalen wordt niet beïnvloed door leeftijd.

### **Speciale patiëntengroepen**

#### **Ouderen**

Bij sommige oudere personen werd een licht verhoogde systemische blootstelling aan valsartan vastgesteld vergeleken met jongere personen; er is echter niet aangetoond dat dit enige klinische betekenis heeft.

#### **Verminderde nierfunctie**

Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring, was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan. Dosisaanpassing is daarom niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $> 10$  ml/min). Er is tot op heden geen ervaring met het veilig gebruik bij patiënten met een creatinineklaring  $< 10$  ml/min en bij dialysepatiënten. Daarom dient valsartan met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.4). Valsartan wordt in sterke mate gebonden aan plasma-eiwitten en wordt waarschijnlijk niet geëlimineerd door dialyse.

#### **Verminderde leverfunctie**

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 22**

Ongeveer 70% van de geabsorbeerde dosis wordt geëlimineerd in de gal, hoofdzakelijk in onveranderde vorm. Valsartan ondergaat geen noemenswaardige biotransformatie. Er werd een verdubbeling van de blootstelling aan valsartan waargenomen bij patiënten met milde tot matige hepatische insufficiëntie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Er werd echter geen correlatie waargenomen tussen de valsartanplasmaconcentratie en de mate van hepatische disfunctie. Valsartan is niet onderzocht bij patiënten met ernstige hepatische disfunctie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Uit een studie met 26 pediatrische patiënten met hypertensie (in de leeftijd van 1 tot 16 jaar) die een enkele dosis valsartan drank (gemiddeld 0,9 tot 2,0 mg/kg, met 80 mg als maximumdosis) toegediend kregen, bleek dat de valsartan-klaring (in liter/uur/kg) vergelijkbaar was over de leeftijdsgroep van 1 tot 16 jaar en gelijk aan de klaring bij volwassenen, na toediening van dezelfde formulering (zie 'Absorptie' informatie in rubriek 5.2).

#### Nierfunctiestoornis

Gebruik bij pediatriche patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatriche dialyse patiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aanbevolen voor deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatriche patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min is niet nodig. De nierfunctie en de serum kaliumspiegel dienen scherp gecontroleerd te worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel.

Bij ratten leidde toediening van maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van de dracht en lactatie tot lagere overleving, lagere gewichtstoename en vertraagde ontwikkeling (losraken van de oorschelp en opening van het oorkanaal) bij de nakomelingen (zie rubriek 4.6). Deze dosering bij ratten (600 mg/kg/dag) is ongeveer 18 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op een mg/m<sup>2</sup> basis (berekeningen veronderstellen een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg). In niet-klinische veiligheidsstudies veroorzaakten hoge doses van valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een reductie van rode bloedcellenparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet) en aanwijzingen voor veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogd plasma-ureum en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannelijke ratten). Deze doseringen bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op een mg/m<sup>2</sup> basis (berekeningen veronderstellen een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg). Bij marmosets (een apensoort) werden bij vergelijkbare doses veranderingen gezien die vergelijkbaar maar ernstiger waren, met name in de nier waar de veranderingen leidden tot een nefropathie met een verhoogd ureum en creatinine.

Hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen werd tevens waargenomen in beide soorten. Alle

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 23**

veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische activiteit van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert met name bij marmosets. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen relevantie te hebben.

*Pediatrische patiënten*

Dagelijkse orale toediening van valsartan in doseringen zo laag als 1 mg/kg/dag (circa 10 tot 35% van de maximum aanbevolen pediatrische dosis van 4 mg/kg/dag gebaseerd op systemische blootstelling) aan neonatale/jeugdige ratten (van dag 7 tot dag 70 na geboorte) leidde tot aanhoudende irreversibele nierschade. Deze hierboven vermelde effecten vertegenwoordigen een verwachte overdreven farmacologisch effect van ACE-remmers en type 1 angiotensine-II-antagonisten; dergelijke effecten worden gezien als ratten gedurende de eerste 13 dagen van hun leven worden behandeld. Deze periode komt overeen met 36 weken zwangerschap bij de mens, welke sporadisch tot 44 weken na bevruchting bij de mens kan worden verlengd. De jeugdige ratten in de valsartanstudie werden tot op dag 70 gedoseerd, en effecten op de volgroeïing van de nier (4 tot 6 weken na geboorte) kunnen niet uitgesloten worden. Functionele volgroeïing van de nier is een doorlopend proces gedurende het eerste levensjaar van de mens. Daarom kan een klinische relevantie bij kinderen jonger dan 1 jaar niet worden uitgesloten, terwijl preklinische gegevens geen zorg om de veiligheid voor kinderen ouder dan 1 jaar aangeven.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Kern:*

Siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij)

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Crospovidon

Microkristallijne cellulose

Maïszetmeel

Magnesiumstearaat

*Filmomhulling:*

Hypromellose

Macrogol

Titaniumdioxide (E171)

Talk

Valsartan 40 en 160 mg PCH:

Geel ijzeroxide (E172)

**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 24**

Valsartan 80 en 160 mg PCH:

Rood ijzeroxide (E172)

Valsartan 320 mg PCH:

Rood ijzeroxide (E172)

Indigotine (E132)

Zonnegeel (E110)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies**

Transparante PVC/PE/PVdC-aluminium blisters

Valsartan 40 mg PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 1, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 en 280 filmomhulde tabletten, in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten en in ziekenhuisverpakkingen à 56 (56x1), 98 (98x1) en 280 (280x1) filmomhulde tabletten.

Valsartan 80 mg PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 1, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 en 280 filmomhulde tabletten, eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten en in kalenderverpakkingen à 28 en 98 filmomhulde tabletten.

Valsartan 160 mg PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 1, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 en 280 filmomhulde tabletten, in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) filmomhulde tabletten en in kalenderverpakkingen à 28 en 98 filmomhulde tabletten.

Valsartan 320 mg PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 1, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100 en 280 filmomhulde tabletten, in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) filmomhulde tabletten en in ziekenhuisverpakkingen à 56(56x1), 98 (98x1) en 280 (280x1) filmomhulde tabletten.



**VALSARTAN 40 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 80 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 160 MG TABLETTEN PCH  
VALSARTAN 320 MG TABLETTEN PCH  
filmomhulde tabletten**

**MODULE I :ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 30 december 2024**

**1.3.1 :Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 25**

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 102756, filmomhulde tabletten 40 mg  
RVG 102762, filmomhulde tabletten 80 mg  
RVG 102764, filmomhulde tabletten 160 mg  
RVG 102765, filmomhulde tabletten 320 mg

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2010  
Datum van laatste verlenging: 31 januari 2013

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 17 januari 2025

1224.12v.RH