

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valsartan Sandoz 320 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg valsartan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Valsartan Sandoz 320 mg, filmomhulde tabletten

Donker grijs-violette, ovale filmomhulde tablet van ongeveer 17,6 mm x 8,1 mm met schuin aflopende randen en een breukstreep aan één kant, met de inscripties “DC” aan de ene zijde van de breukstreep en “DC” aan de andere zijde van de breukstreep en “NVR” op de achterkant van de tablet.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en van hypertensie bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

De aanbevolen startdosis van Valsartan Sandoz is eenmaal daags 80 mg. Het bloeddrukverlagende effect is binnen 2 weken substantieel aanwezig, en het maximale effect wordt binnen 4 weken bereikt. Bij sommige patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle is, kan de dosis worden verhoogd tot 160 mg en tot een maximum van 320 mg.

Valsartan Sandoz kan ook met andere antihypertensiva worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Bij deze patiënten zal de bloeddruk door toevoeging van een diureticum als hydrochloorthiazide nog verder dalen.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.

Nierfunctiestoornis

Gewoonlijk is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij volwassen patiënten met een creatinineklaring >10 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Gelijktijdig gebruik van valsartan met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (GFR <60 mL/min/1.73 m²) (zie rubriek 4.3).

Diabetes mellitus

Gelijktijdig gebruik van valsartan met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Valsartan Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, galcirrose en bij patiënten met cholestase (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestasis mag de dosis valsartan niet hoger zijn dan 80 mg.

Pediatrische patiënten

Pediatrische hypertensie

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar

De startdosis is eenmaal daags 40mg voor kinderen lichter dan 35 kg en eenmaal daags 80 mg voor kinderen die 35 kg of meer wegen. De dosis dient aangepast te worden op basis van de reactie van de bloeddruk. Voor maximum doses, zoals bestudeerd tijdens klinische studies, zie onderstaande tabel.

Hogere doses dan aangegeven zijn niet bestudeerd en worden daarom niet aanbevolen.

Gewicht	Maximumdosis 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 de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2. De veiligheid en werkzaamheid van Valsartan Sandoz zijn echter niet bewezen in kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar.

Gebruik bij pediatrische patiënten met nierfunctiestoornis in de leeftijd van 6 tot 18 jaar

Gebruik bij pediatrische patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrische dialysepatiënten werd niet onderzocht; daarom wordt Valsartan Sandoz niet aanbevolen voor deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatrische patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min is niet nodig. De nierfunctie en de serum kalium spiegel dienen scherp gecontroleerd te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gebruik bij pediatrische patiënten met leverfunctiestoornis in de leeftijd van 6 tot 18 jaar

Net als bij volwassenen, is Valsartan Sandoz gecontra-indiceerd bij pediatrische patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, galcirrose en bij patiënten met cholestase (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Er is weinig klinische ervaring met Valsartan Sandoz bij pediatrische patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. De dosis valsartan mag bij deze patiënten niet hoger zijn dan 80 mg.

Pediatrisch hartfalen en recent myocardinfarct

Valsartan Sandoz wordt niet aanbevolen voor de behandeling van hartfalen of recent myocardinfarct bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar, wegens het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Valsartan Sandoz kan onafhankelijk van een maaltijd worden ingenomen en moet met water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis, biliaire cirrose en cholestase.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Valsartan Sandoz met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperkaliëmie

Het gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen (heparine, enz.) wordt niet aanbevolen. Zonodig moet de kaliumspiegel worden bewaakt.

Nierfunctiestoornis

Er is momenteel geen ervaring met het veilig gebruik bij patiënten met een creatinineklaring van $< 10 \text{ ml/min}$ en bij patiënten die worden gedialyseerd. Daarom moet valsartan bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. Een dosisaanpassing voor volwassen patiënten met een creatinineklaring van $> 10 \text{ ml/min}$ is niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik van AIIRAs (waaronder valsartan) of ACE remmers met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestasis moet Valsartan Sandoz met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Bij patiënten met ernstige natrium- en/of volumedepletie, zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen toegediend, kan in zeldzame gevallen na het starten van de behandeling met Valsartan Sandoz symptomatische hypotensie optreden. Een natrium- en/of volumedepletie moet vóór de start van de behandeling met Valsartan Sandoz worden gecorrigeerd, bijvoorbeeld door een verlaging van de dosis diureticum.

Stenose van de renale arterie

Bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of met een stenose bij slechts één functionele nier, is niet bekend of het gebruik van Valsartan Sandoz veilig is. Kortdurende toediening van Valsartan Sandoz aan twaalf patiënten met renovasculaire hypertensie, wat werd veroorzaakt door een unilaterale nierarteriestenose, veroorzaakte geen significante verschillen in de renale hemodynamiek, in het serumcreatinine of in de ureumwaarde in bloed. Andere middelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, kunnen echter bij patiënten met unilaterale renale arteriestenose de ureumwaarde in bloed en de creatinewaarde in serum verhogen. Daarom wordt het bewaken van de nierfunctie aanbevolen wanneer patiënten met valsartan worden behandeld.

Niertransplantatie

Er is nog geen ervaring opgedaan met het veilige gebruik van Valsartan Sandoz bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet met Valsartan Sandoz worden behandeld aangezien hun renine-angiotensinesysteem niet is geactiveerd.

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

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

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden gestart met het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's). Tenzij voortzetting van de behandeling met AIIRA's van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een andere antihypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat het gebruik ervan in de zwangerschap veilig is. Indien zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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 Sandoz worden gestopt en Valsartan Sandoz 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.

Andere aandoeningen die het renine-angiotensinesysteem stimuleren

Bij patiënten bij wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de activiteit van het renineangiotensinesysteem (bijvoorbeeld bij patiënten met ernstig congestief hartfalen), wordt de behandeling met angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers) 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 Sandoz gepaard kan gaan met een vermindering van de nierfunctie.

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 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.

Pediatrische patiënten

Nierfunctiestoornis

Gebruik bij pediatrische patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrische dialysepatiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aanbevolen voor deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatrische patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min is niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De nierfunctie en de serum kalium spiegel dienen scherp gecontroleerd te worden tijdens behandeling met valsartan. Dit is met name van toepassing, wanneer valsartan wordt gegeven in aanwezigheid van andere aandoeningen (koorts, uitdroging) die de nierfunctie verstoren. Gelijktijdig gebruik van AIIRAs (waaronder valsartan) of ACE remmers met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (GFR <60 mL/min/1.73 m²) (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Leverfunctiestoornis

Net als bij volwassenen, is Valsartan Sandoz gecontra-indiceerd bij pediatrische patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, galcirrose en bij patiënten met cholestase (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Er is weinig klinische ervaring met Valsartan Sandoz bij pediatriche patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. De dosis valsartan mag bij deze patiënten niet hoger zijn dan 80 mg.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) met AIIRAs, 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).

Bij gelijktijdig gebruik van AIIRAs (waaronder valsartan) en andere middelen die het RAAS blokkeren zoals ACE remmers of aliskiren is voorzichtigheid vereist (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRAs) (waaronder valsartan) of angiotensineconverterend enzymremmer (ACE remmers) met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctiestoornis (GFR <60 mL/min/1.73 m²) (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium

Bij gelijktijdig toedienen van lithium en angiotensineconverterend enzymremmer of angiotensine-II-receptorantagonisten waaronder valsartan zijn een reversibele verhoging van lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld. Als de combinatie noodzakelijk is, dan wordt een zorgvuldige bewaking van de lithiumwaarden in serum aanbevolen. Als een diureticum ook wordt gebruikt, kan het risico op lithiumtoxiciteit vermoedelijk hoger zijn.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers en andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen.

Het verdient aanbeveling de kaliumspiegel in plasma te bewaken als het gebruik van een geneesmiddel dat de kaliumspiegel beïnvloedt in combinatie met het gebruik van valsartan als noodzakelijk wordt beschouwd.

Bij gelijktijdig gebruik is voorzichtigheid vereist

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 met NSAID's worden toegediend, kan verzwakking van het bloeddrukverlagende effect optreden. Ook kan een gelijktijdig gebruik van angiotensine-II-antagonisten en NSAID's leiden tot een groter risico op een verslechtering van de nierfunctie en een toename van de kaliumspiegel in serum. Daarom wordt controle van de nierfunctie bij het begin van behandeling aanbevolen, net als het voldoende hydrateren van de patiënt.

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 onderzoek naar interacties van valsartan met andere geneesmiddelen zijn geen klinische significante interacties van valsartan met de volgende stoffen waargenomen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide.

Pediatrische patiënten

Bij hypertensie, waarbij onderliggende nierafwijkingen vaak optreden, is voorzichtigheid geboden bij kinderen en adolescenten bij het gelijktijdig gebruik van valsartan en andere middelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem remmen, hetgeen de serumkaliumspiegel kan verhogen. De nierfunctie en het serumkalium moeten nauwkeurig gevolgd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Het epidemiologische bewijs voor het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet overtuigend. Een kleine verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van AIIRA's kunnen voor deze categorie geneesmiddelen vergelijkbare risico's bestaan. Tenzij voortzetting van de behandeling met AIIRA's van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een andere hypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat het gebruik ervan in de zwangerschap veilig is. Zodra een zwangerschap wordt vastgesteld moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart.

Van blootstelling aan behandeling met AIIRA's tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het bij de mens foetotoxiciteit veroorzaakt (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie); zie ook rubriek 5.3 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek'.

Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan AIIRA's heeft plaatsgevonden, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Baby's van wie de moeder AIIRA's heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van Valsartan Sandoz tijdens de lactatieperiode wordt het gebruik van valsartan niet aanbevolen en gaat de voorkeur uit naar andere behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de lactatieperiode beter is vastgesteld, met name bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of te vroeg geboren baby.

Vruchtbaarheid

Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de voortplanting van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

De bijwerkingen die zijn gemeld in klinisch onderzoek, postmarketing ervaring en laboratoriumbevindingen zijn hieronder vermeld, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse.

De bijwerkingen zijn in volgorde van frequentie gerangschikt, de meest voorkomende bijwerkingen eerst, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), met inbegrip van melding van geïsoleerde gevallen. Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Voor alle bijwerkingen die zijn gemeld vanuit post-marketing ervaring en laboratoriumbevindingen is het niet mogelijk om een bijwerkingenfrequentie te bepalen en daarom is bij deze bijwerkingen de frequentie 'niet bekend' vermeld.

- **Hypertensie**

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Daling van de hemoglobinewaarde, daling van de hematocrietwaarde, neutropenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Overgevoeligheid inclusief serumziekte
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend	Stijging van de kaliumspiegel in serum, hyponatriëmie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Vertigo
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	

Soms	Buikpijn
Zeer zelden	Intestinaal angio-oedeem
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Verhoging van de leverfunctiewaarden inclusief een stijging van de bilirubinewaarde in serum
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Niet bekend	Angio-oedeem, bulleuze dermatitis , huiduitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	Nierfalen en nierfunctiestoornis, verhoging van de creatinewaarde in serum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Vermoeidheid

Pediatrische patiënten

Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies (elk gevolgd door een vervolgonderzoek of –studie) en een open-label studie. In deze studies zijn 711 patiënten van 6 tot 18 jaar geïnccludeerd, met of zonder chronische nierziekte (chronic kidney disease, CKD), waarvan 560 patiënten valsartan kregen toegediend. Met de uitzondering van geïsoleerde gevallen van gastrointestinale aandoeningen (zoals buikpijn, misselijkheid, braken) en duizeligheid, werden er geen verschillen in type, frequentie en ernst van bijwerkingen opgemerkt tussen het veiligheidsprofiel voor pediatriese patiënten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en het profiel eerder gerapporteerd voor volwassen patiënten.

Neurocognitieve en ontwikkelingsbeoordeling van pediatriese patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar toonde geen algehele klinisch relevante negatieve impact na behandeling met Valsartan Sandoz tot maximaal een jaar.

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie met 90 kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar, welke werd gevolgd door een één jaar lange open-label vervolgstudie, werden twee sterfgevallen en geïsoleerde gevallen van duidelijke verhoging van lever transaminasen gemeld. Deze gevallen traden op in een populatie die significante comorbiditeiten vertoonde. Een relationeel verband met Valsartan Sandoz is niet vastgesteld. In een tweede gerandomiseerde studie met 75 kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar werden geen significante verhogingen van lever transaminasen of sterfgevallen gemeld bij de behandeling met valsartan.

Hyperkaliëmie werd meer frequent gerapporteerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar met een onderliggende chronische nierziekte.

Een gecombineerde analyse werd uitgevoerd van 560 pediatriese hypertensieve patiënten (6-17 jaar oud) die valsartan monotherapie kregen toegediend [n = 483] of een combinatie van

antihypertensieve therapie waaronder valsartan [n = 77]. Van de 560 patiënten hadden er 85 (15,2%) CKD (uitgangswaarde GFR <90 ml / min / 1,73m²). In totaal stakten 45 (8,0%) patiënten een studie wegens bijwerkingen. In totaal ervoeren 111 (19,8%) patiënten bijwerkingen, met hoofdpijn (5,4%), duizeligheid (2,3%) en hyperkaliëmie (2,3%) als de meest voorkomende. Bij patiënten met CKD waren de meest voorkomende bijwerkingen hyperkaliëmie (12,9%), hoofdpijn (7,1%), verhoogd bloedcreatinine (5,9%) en hypotensie (4,7%). Bij patiënten zonder CKD waren de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn (5,1%) en duizeligheid (2,7%). Bijwerkingen werden vaker waargenomen bij patiënten die valsartan kregen toegediend in combinatie met andere antihypertensieve medicijnen dan alleen valsartan.

Het veiligheidsprofiel dat in gecontroleerd klinisch onderzoek wordt gezien bij volwassen patiënten met post-myocardinfarct en/of hartfalen wijkt af van het totale veiligheidsprofiel dat bij hypertensieve patiënten wordt gezien. Dit kan samenhangen met de onderliggende ziekte van de patiënt. De bijwerkingen die bij volwassen patiënten met post-myocardinfarct en/of hartfalen optraden, worden hieronder vermeld:

- **Post-myocardinfarct en/of hartfalen** (alleen bij volwassen patiënten bestudeerd)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Overgevoeligheid inclusief serumziekte
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	Hyperkaliëmie
Niet bekend	Stijging van de kaliumspiegel in serum, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid, posturele duizeligheid
Soms	Syncope, hoofdpijn
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Vertigo
Hartaandoeningen	
Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypotensie, orthostatische hypotensie
Niet bekend	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Soms	Misselijkheid, diarree
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Verhoging van de leverfunctiewaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Angio-oedeem

Niet bekend	Bulleuze dermatitis, uitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Lever- en nierfunctiestoornis
Soms	Acuut nierfalen, verhoging van de creatiniewaarde in serum
Niet bekend	Stijging van de ureumwaarde in bloed
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
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).

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met Valsartan Sandoz kan leiden tot sterke hypotensie, wat tot verminderd bewustzijn, circulatoire collaps en/of shock kan leiden.

Behandeling

De therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van het tijdstip van inname en het type en de ernst van de symptomen waarbij het stabiliseren van de circulatoire conditie van primair belang is. Indien hypotensie optreedt dient de patiënt in een achteroverliggende positie te worden geplaatst en moet voor een correctie van het bloedvolume worden gezorgd. Het is onwaarschijnlijk dat valsartan via hemodialyse kan worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine-II-receptorantagonist (Ang II-receptorantagonist). Het werkt selectief op het AT1-receptorsubtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De toegenomen plasmaconcentratie van angiotensine II als gevolg van AT1-receptorblokkade met valsartan kan de niet-geblokkeerde AT2-receptor stimuleren, wat het effect van de AT1-receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking aan de AT1-receptor en heeft een veel grotere affiniteit voor de AT1-receptor (ongeveer 20.000 maal) dan voor de AT2-receptor. Het is niet bekend of

valsartan aan andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is, bindt of deze blokkeert.

Valsartan heeft geen remmend effect op ACE (ook bekend als kininase II), dat Ang I in Ang II omzet en bradykinine afbreekt. Omdat er geen effect is op de ACE en geen potentiëring van bradykinine of substantie P is het onwaarschijnlijk dat het gebruik van angiotensine-II-antagonisten samenhangt met hoesten. In klinische studies waarin valsartan werd vergeleken met een ACE-remmer was de incidentie van een droge hoest significant lager ($P < 0,05$) bij patiënten die met valsartan werden behandeld in vergelijking met degenen die met een ACE-remmer werden behandeld (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinisch onderzoek met 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 kregen toegediend hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen die met een ACE-remmer werden behandeld ($P < 0,05$).

Hypertensie

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

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis treedt de bloeddrukverlagende werking bij de meeste patiënten binnen 2 uur op en wordt de grootste bloeddrukverlaging binnen 4-6 uur bereikt. Het bloeddrukverlagende effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening is het bloeddrukverlagende effect binnen 2 weken substantieel aanwezig, en het maximale effect wordt binnen 4 weken bereikt en houdt bij behandeling op lange termijn aan. Gecombineerd met hydrochloorthiazide wordt er een significante extra bloeddrukverlaging bereikt.

Plotselinge stopzetting van Valsartan Sandoz is niet in verband gebracht met reboundhypertensie of andere ongunstige klinische effecten.

Bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes en microalbuminurie is aangetoond dat valsartan de urinesecretie van albumine vermindert. Het MARVAL-onderzoek (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) beoordeelde de reductie van de urinaire albumine-excretie (UAE) bij gebruik van valsartan (eenmaal daags 80-160 mg) versus amlodipine (eenmaal daags 5-10 mg), bij 332 patiënten met type 2 diabetes (gemiddelde leeftijd: 58 jaar; 265 mannen) met microalbuminurie (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipine: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), met een normale of hoge bloeddruk en bij wie de nierfunctie is behouden (creatininewaarde in bloed $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Na 24 weken was de UAE bij behandeling met valsartan met 42% ($-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$; 95% BI: $-40,4$ tot $-19,1$) gereduceerd ($p < 0,001$) en bij behandeling met amlodipine met ongeveer 3% ($-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$; 95% BI: $-5,6$ tot $14,9$) ondanks vergelijkbare percentages daling van de bloeddruk in beide groepen. In het DROP-onderzoek (Diovan Reduction of Proteinuria) werd de werkzaamheid van Valsartan Sandoz verder onderzocht voor wat betreft het reduceren van de UAE bij 391 hypertensieve patiënten (BD=150/88 mmHg) met type 2 diabetes, albuminurie (gemiddeld = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) en bij wie de nierfunctie is behouden (gemiddelde creatininewaarde in serum = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Patiënten werden gerandomiseerd voor een van de 3 doses valsartan (eenmaal daags 160, 320 en 640 mg) en gedurende 30 weken behandeld. Het doel van het onderzoek was het bepalen van de optimale dosis valsartan voor het reduceren van de UAE bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes. Na 30 weken was het percentage verandering in de UAE significant gereduceerd met 36% vanaf de uitgangssituatie bij gebruik van valsartan 160 mg (95% BI: 22 tot 47%), en met 44% bij gebruik van valsartan 320 mg (95% BI: 31 tot 54%). Geconcludeerd werd dat 160-320 mg valsartan bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes een klinisch relevante daling van de UAE veroorzaakte.

Pediatrische patiënten

Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan is bestudeerd in vier gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies en één open-label studie met 711 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 andere 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 ≥ 18 kg en < 35 kg kregen 80 mg valsartan of 10 mg enalapril toegediend; kinderen met een gewicht van ≥ 35 kg en < 80 kg kregen 160 mg valsartan of 20 mg enalapril toegediend; kinderen met een gewicht van ≥ 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 klinisch onderzoek, een open label studie met 150 pediatrische hypertensieve patiënten van 6 tot en met 17 jaar, kregen de in aanmerking komende patiënten (systolische bloeddruk ≥ 95 ste percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte) 18 maanden lang valsartan toegediend om de veiligheid en tolerantie te evalueren. Van de 150 patiënten die aan dit onderzoek deelnamen, gebruikten 41 patiënten gelijktijdig ook andere antihypertensieve medicatie. De start- en onderhoudsdosering werden bepaald op basis van de lichaamsgewichtscategorie van de patiënt. Patiënten met een gewicht van > 18 tot < 35 kg, ≥ 35 tot < 80 kg en ≥ 80 tot < 160 kg kregen 40 mg, 80 mg en 160 mg. Na één week werden de doses getitreerd naar respectievelijk 80 mg, 160 mg en 320 mg. De helft van de deelnemende patiënten (50,0%, n = 75) had CKD, waarvan 29,3% (n = 44) stadium 2 (GFR 60 - 89 ml / min / 1,73m²) of stadium 3 (GFR 30-59 ml / min / 1,73m²). De gemiddelde verlagingen in systolische bloeddruk waren 14,9 mmHg bij alle patiënten (beginwaarde 133,5 mmHg), 18,4 mmHg bij patiënten met CKD (beginwaarde 131,9 mmHg) en 11,5 mmHg bij patiënten zonder CKD (beginwaarde 135,1

mmHg). Het percentage patiënten dat een algehele controle over de bloeddruk bereikte (zowel een systolische als een diastolische bloeddruk < 95ste percentiel) was iets hoger in de groep met CKD (79,5%) dan in de groep zonder CKD (72,2%).

Klinische ervaring bij kinderen jonger dan 6 jaar

Twee klinische studies werden uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd van 1 tot 6 jaar met respectievelijk 90 en 75 patiënten. In deze studies werden geen kinderen jonger dan 1 jaar bestudeerd. In de eerste studie werd de werkzaamheid van valsartan bevestigd in vergelijking met placebo, maar een dosisreactie kon niet worden aangetoond. In de tweede studie werden hogere doses valsartan gerelateerd aan een grotere bloeddrukverlaging, maar de trend in dosisreactie leidde niet tot statistische significantie, en het verschil in behandeling vergeleken met placebo was niet significant. Als gevolg van deze verschillen is valsartan niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.8).

De Europese Geneesmiddelen Autoriteit (EMA) heeft de verplichting laten vallen om onderzoeksresultaten van Valsartan Sandoz 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.

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening van alleen valsartan worden piekplasmaconcentraties bereikt binnen 2 tot 4 uur voor tabletten en binnen 1 tot 2 uur voor drankformulering. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23% en 39% voor tabletten en drankformulering. Voedsel vermindert de blootstelling aan valsartan met ongeveer 40% (gemeten via de AUC) en de piekplasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de valsartan-plasmaconcentratie vanaf ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze verlaging 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 worden gegeven.

Distributie:

Het steady-state distributievolume van valsartan is na intraveneuze toediening ongeveer 17 liter, wat aangeeft dat valsartan niet uitgebreid in het weefsel wordt gedistribueerd. Valsartan is sterk gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie:

Valsartan wordt niet in hoge mate gebiotransformeerd omdat ongeveer 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabool is in lage concentraties in plasma aangetroffen (minder dan 10% van de AUC van valsartan). Deze metabool is farmacologisch inactief.

Eliminatie:

De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{1/2\alpha} < 1$ uur en $t_{1/2\beta}$ ongeveer 9 uur).

Valsartan wordt voornamelijk via biliaire excretie als ongewijzigd actief bestanddeel in feces (ongeveer 83% van de dosis) en via renale excretie in urine (ongeveer 13% van de dosis) geëlimineerd. Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en de renale klaring is 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan is 6 uur.

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

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. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring > 10 ml/min) is dosisaanpassing daarom niet nodig. Omdat er geen ervaring is opgedaan met een veilig gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min en bij patiënten die worden gedialyseerd, is bij gebruik van valsartan bij deze patiënten voorzichtigheid geboden (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Valsartan wordt in hoge mate aan plasma-eiwitten gebonden en wordt waarschijnlijk niet door dialyse geëlimineerd.

Leverfunctiestoornis

Ongeveer 70% van de geabsorbeerde dosis wordt in de gal geëlimineerd, hoofdzakelijk in ongewijzigde vorm. Valsartan ondergaat geen noemenswaardige biotransformatie. Bij patiënten

met een lichte of matige leverfunctiestoornis werd een verdubbeling van de blootstelling (AUC) waargenomen in vergelijking met die bij gezonde proefpersonen. Er is echter geen correlatie waargenomen tussen de valsartanconcentraties in plasma en de ernst van de leverfunctiestoornis. Valsartan Sandoz is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 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 dronk (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.

Nierfunctiestoornis

Gebruik bij pediatrische patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrische dialyse patiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aanbevolen voor deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatrische patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min is niet nodig. De nierfunctie en de serum kalium spiegel 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 afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel.

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een reductie van de rode bloedcellenparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet) en tekenen van veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogde ureumwaarde in plasma en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjesratten). Deze doses bij ratten (200 tot 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij ouistiti's (een apensoort) waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier waar de veranderingen tot nefropathie met een verhoogde ureum- en creatininewaarde leidden.

Tevens werd bij beide soorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische activiteit van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij ouistiti's. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele 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 vermeldde 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

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Coating:

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 8000
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC blisterverpakking

PA/AL/PVC blisterverpakking

Alle blisterverpakkingen zijn voorzien van een aluminiumfolie met heat seal coating (vinyl/acryl).

Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 of 280 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikt producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 104968 (320 mg)

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 22 juni 2010.
Datum van laatste verlenging: 28 april 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 23 januari 2025