SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valsartan Krka 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg valsartan.

Hulpstof met bekend effect:

	40 mg filmomhulde tabletten
Lactose	14,25 mg/tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

40 mg filmomhulde tabletten: geel-bruine, ronde, licht biconvexe filmomhulde tabletten met merkteken aan één zijde.
De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie
Behandeling van hypertensie bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar.

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

Hartfalen
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

Recent myocardinfarct
Bij klinisch stabiele patiënten kan al 12 uur na het optreden van het myocardinfarct met de behandeling worden gestart. Na een startdosis van tweemaal daags 20 mg moet valsartan gedurende de daaropvolgende weken omhoog worden getitreerd naar tweemaal daags 40 mg, 80 mg en 160 mg. De startdosis wordt geleverd door de deelbare tablet van 40 mg.
De maximale streefdosis is tweemaal daags 160 mg. Over het algemeen wordt aanbevolen dat

patiënten twee weken na de start van de behandeling een dosisniveau bereiken van tweemaal daags 80 mg en dat de maximale streefdosis van tweemaal daags 160 mg na drie maanden is bereikt, afhankelijk van de verdraagbaarheid van de patiënt. Indien symptomatische hypotensie of renale disfunctie optreedt, moet een dosisverlaging worden overwogen.
Valsartan kan worden gebruikt bij patiënten die met andere postmyocardinfarct-therapieën worden behandeld, zoals trombolytica, acetylsalicylzuur, bètablokkers, statinen en diuretica. De combinatie met ACE-remmers wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
Bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken.

Hartfalen
De aanbevolen startdosis valsartan is tweemaal daags 40 mg. Omhoog titreren tot tweemaal daags 80 mg en 160 mg moet plaatsvinden met telkens een interval van minimaal twee weken, tot de hoogste dosis die door de patiënt wordt verdragen. Hierbij moet worden overwogen of de dosis van gelijktijdig ingenomen diuretica moet worden verlaagd. De maximale dagelijkse dosis die in klinisch onderzoek is toegediend is 320 mg, verdeeld over meerdere doses.
Valsartan mag worden toegediend met andere behandelingen voor hartfalen. De drievoudige combinatie van een ACE-remmer, valsartan en een bètablokker of een 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 aanpassing van de dosis noodzakelijk.

Nierfunctiestoornis
Gewoonlijk is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een creatinineklaring > 10 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis
Valsartan 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 jonger dan 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 en de verdraagbaarheid. Voor maximum doses, zoals bestudeerd tijdens klinische studies, zie onderstaande tabel.
Hogere doses dan aangegeven zijn niet bestudeerd en worden daarom niet aanbevolen.

Gewicht	Maximum dosis 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 Krka zijn niet bewezen bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Gebruik bij pediatrische patiënten met nierfunctiestoornis in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar
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. 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 jonger dan 18 jaar
Net als bij volwassenen, is Valsartan Krka 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 Krka 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 Krka 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 Krka kan onafhankelijk van een maaltijd worden ingenomen en moet met water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.
- 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 Krka met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 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 ml/min en bij patiënten die worden gedialyseerd. Daarom moet valsartan bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. Een dosisaanpassing voor patiënten met een creatinineklaring van > 10 ml/min is niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestasis moet Valsartan Krka met voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubrieken 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 valsartan-therapie symptomatische hypotensie optreden. Een natrium- en/of volumedepletie moet vóór de start van de valsartan-behandeling 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 veilig is.
Kortdurende toediening van valsartan 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 creatininewaarde 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 bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

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

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie
Zoals met alle andere vasodilatatoren 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).

Recent myocardinfarct
Bij gecombineerd gebruik van captopril en valsartan werd geen extra klinisch effect waargenomen. In plaats daarvan nam het risico op bijwerkingen toe, in vergelijking met behandeling met de geneesmiddelen afzonderlijk (zie rubrieken 4.2 en 5.1). Daarom wordt het gebruik van valsartan in combinatie met een ACE-remmer niet aangeraden.
Voorzichtigheid is geboden wanneer de behandeling wordt gestart bij patiënten met post-myocardinfarct. Bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken (zie rubriek 4.2).
Het gebruik van valsartan bij patiënten met post-myocardinfarct resulteert gewoonlijk in een geringe daling van de bloeddruk, maar het is doorgaans niet noodzakelijk om vanwege een aanhoudende symptomatische hypotensie met de behandeling te stoppen, mits de voorgeschreven doseringsinstructies worden gevolgd (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 Krka 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 Krka 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 mineralocorticoïdreceptorantagonist 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).

Gebruik van Valsartan Krka 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 (bijvoorbeeld 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 Krka in verband kan worden gebracht met een verslechtering van de nierfunctie.

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

<u>Voorgeschiedenis van angio-oedeem</u>
Angio-oedeem, inclusief zwelling van de larynx en glottis, die blokkade van de luchtwegen 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 Krka worden gestopt en Valsartan Krka dient niet opnieuw te worden toegediend (zie rubriek 4.8).

<u>Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)</u>
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 gecombineerd 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

<u>Nierfunctiestoornis</u>
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.

Leverfunctiestoornis
Net als bij volwassenen, is Valsartan Krka 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 Krka bij pediatrische patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. De dosis valsartan mag bij deze patiënten niet hoger zijn dan 80 mg.

Valsartan Krka bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken. Valsartan Krka bevat natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met ACE-remmers (ACEIs), angiotensine II-receptorantagonisten (ARA's), 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).

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium
Reversibele verhogingen van lithiumconcentraties in serum en toxiciteit werden gemeld bij gelijktijdig gebruik van lithium met angiotensine converterende enzyminhibitoren of angiotensine II receptorantagonisten, met inbegrip van valsartan. Als de combinatie noodzakelijk is, dan wordt een zorgvuldige bewaking van de lithiumwaarden in serum aanbevolen. Wanneer er ook een diureticum wordt gebruikt, kan dit waarschijnlijk het risico op lithiumtoxiciteit nog versterken.

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 data wijzen er op dat valsartan een substraat is van de hepatische opname transporter OATP1B1/OATP1B3 en de hepatische efflux transporter MRP2. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend. Co-administratie van remmers van transporter opname (bijv. rifampicine,

ciclosporine) of efflux transporter (e.g. ritonavir) kunnen de systemische blootstelling aan valsartan vergroten. Wees voldoende voorzichtig als gelijktijdige therapie met dergelijke geneesmiddelen begonnen of beëindigd wordt.

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-angiotensinealdosteronsysteem 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 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/m^2 (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 duizeligheid en vermoeidheid kunnen voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

In gecontroleerde klinische onderzoeken bij 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 (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000) zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). 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 hematokrietwaarde, neutropenie, thrombocytopenie
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
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Verhoging van de leverfunctiewaarden inclusief een stijging van de bilirubinewaarde in serum
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Niet bekend	Angio-oedema, dermatitis bullosa, huiduitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	Nierfalen en nierfunctiestoornis, verhoging van de creatininewaarde 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 verlengingsperiode of studie) en één open-label onderzoek. Deze studies omvatten 711 patiënten van 6 tot jonger dan18 jaar met en zonder chronische nierziekte (CKD), waarvan 560 patiënten valsartan kregen. Met uitzondering van geïsoleerde gevallen van gastrointestinale aandoeningen (zoals buikpijn, misselijkheid en braken) en duizeligheid, werden er geen verschillen in type, frequentie en ernst van bijwerkingen opgemerkt tussen het veiligheidsprofiel voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot minder dan 18 jaar en het profiel eerder gerapporteerd voor volwassen patiënten.

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

Een gepoolde analyse van 560 pediatrische hypertensieve patiënten (in de leeftijd van 6-17 jaar) die ofwel valsartan-monotherapie [n = 483] of een combinatie van antihypertensieve therapie inclusief valsartan [n = 77] kregen, werd uitgevoerd. Van de 560 patiënten had 85 (15,2%) CKD (basislijn GFR <90 ml/min/1,73 m^2). In totaal stopten 45 (8,0%) patiënten met een studie vanwege bijwerkingen. Over het algemeen ervoeren 111 (19,8%) patiënten een bijwerking (ADR), met hoofdpijn (5,4%), duizeligheid (2,3%) en hyperkaliëmie (2,3%) het meest voorkomend. 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%). ADR's werden vaker waargenomen bij patiënten die valsartan kregen in combinatie met andere antihypertensiva dan valsartan alleen.
Het bloeddrukverlagende effect van valsartan bij kinderen in de leeftijd van 1 tot jonger dan 6 jaar is beoordeeld in drie gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies (elk gevolgd door een vervolgperiode). In de eerste studie bij 90 kinderen in de leeftijd van 1 tot jonger dan 6 jaar werden twee sterfgevallen en geïsoleerde gevallen van duidelijke verhoging van levertransaminasen waargenomen. Deze gevallen traden op in een populatie die significante comorbiditeiten vertoonde. Een relationeel verband met valsartan is niet vastgesteld. In de twee latere studies waarbij 202 kinderen in de leeftijd van 1 tot jonger dan 6 jaar werden gerandomiseerd, traden geen significante verhogingen van levertransaminasen of sterfgevallen op bij de behandeling met valsartan.

In een samengevoegde analyse van de twee latere studies bij 202 kinderen met hypertensie (in de leeftijd van 1 tot jonger dan 6 jaar) ontvingen alle patiënten valsartan als monotherapie in de dubbelblinde perioden (behalve in de wachttijd waarin een placebo werd gebruikt). Van hen gingen 186 patiënten door in een vervolgstudie of een open-label periode. Van de 202 patiënten hadden er 33 (16,3%) chronische nierinsufficiëntie (GFR op de baseline < 90 ml/min). In de dubbelblinde periode zetten twee patiënten (1%) het onderzoek niet voort vanwege een bijwerking en in de open-label periode of vervolgperiode zetten vier patiënten (2,1%) het onderzoek niet voort vanwege een bijwerking. In de dubbelblinde periode hadden 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 groep met chronische nierinsufficiëntie. In de open-label periode had 5,4% van de patiënten (10/186) ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerking was verminderde eetlust, waarvan twee patiënten (1,1%) melding maakten. In zowel de dubbelblinde periode als de open-label periode werd bij één patiënt in elke periode hyperkaliëmie opgemerkt. Er waren geen gevallen van hypertensie of duizeligheid in de dubbelblinde periode of de open-label periode.

Hyperkaliëmie werd vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot jonger dan 18 jaar met onderliggende chronische nierinsufficiëntie. Het risico op hyperkaliëmie is mogelijk hoger bij kinderen in de leeftijd van 1 tot en met 5 jaar in vergelijking met kinderen in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar.

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
Immune system disorders	
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
Maagdarmstelselaandoeningen	
Soms	Misselijkheid, diarree
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Verhoging van de leverfunctiewaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Angio-oedeem
Niet bekend	Dermatitis bullosa, Uitslag, Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Lever- en nierfunctiestoornis
Soms	Acuut nierfalen, verhoging van de creatininewaarde in serum
Niet bekend	Stijging van de ureumwaarde in bloed
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Asthenie, vermoeidheid

<u>Melding van vermoedelijke bijwerkingen</u>
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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen
Overdosering met valsartan 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 ($P<0,05$).

Recent myocardinfarct
Het klinisch onderzoek VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) was een gerandomiseerd, gecontroleerd, multinationaal, dubbelblind onderzoek met 14.703 patiënten met een acuut myocardinfarct en tekenen en symptomen van, of radiologisch bewijs voor congestief hartfalen en/of bewijs voor systolische disfunctie van het linkerventrikel (kenbaar als een ejectiefractie van ≤ 40% in radionuclide ventriculografie of van ≤ 35% in echocardiografie of ventriculaire contrastangiografie). Patiënten werden binnen 12 uur tot 10 dagen na de aanvang van de symptomen van het myocardinfarct gerandomiseerd naar valsartan, captopril of de combinatie van beide. De gemiddelde duur van de behandeling was twee jaar. Het primaire eindpunt was het tijdstip tot aan

overlijden ongeacht de oorzaak.
Valsartan was even effectief als captopril voor wat betreft een daling van overlijden ongeacht de oorzaak na myocardinfarct. Overlijden ongeacht de oorzaak was vergelijkbaar in de groepen valsartan (19,9%), captopril (19,5%) en valsartan + captopril (19,3%). De combinatie van valsartan en captopril gaf geen extra voordeel ten opzichte van captopril alleen. Er was geen verschil tussen valsartan en captopril voor wat betreft overlijden ongeacht de oorzaak gebaseerd op leeftijd, geslacht, ras, uitgangstherapieën en onderliggende ziekte. Valsartan was ook effectief voor wat betreft het verlengen van de tijd tot en het verlagen van de cardiovasculaire mortaliteit, ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen, terugkerend myocardinfarct, reanimatie na een hartstilstand en niet-fatale beroerte (secundair gecombineerd eindpunt).
Het veiligheidsprofiel van valsartan kwam overeen met het klinisch verloop van patiënten die in de post-myocardinfarct setting werden behandeld. Voor wat betreft de nierfunctie werd bij 4,2% van de met valsartan behandelde patiënten, bij 4,8% van de met valsartan + captopril behandelde patiënten en bij 3,4% van de met captopril behandelde patiënten een verdubbeling van het serumcreatinine waargenomen. Staken van de behandeling als gevolg van diverse 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. Bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken.
Wanneer bètablokkers werden toegediend in combinatie met valsartan + captopril, alleen valsartan of alleen captopril werd geen verschil in overlijden ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit gezien. Onafhankelijk van de behandeling was de mortaliteit lager in de patiëntengroep die met een bètablokker werd behandeld. Dit wijst erop dat het bekende voordeel van de bètablokker bij deze populatie in dit onderzoek gehandhaafd bleef.

Hartfalen
Val-HeFT was een gerandomiseerd, gecontroleerd, multinationaal klinisch onderzoek naar het effect van valsartan in vergelijking met placebo, op de morbiditeit en mortaliteit bij 5010 patiënten met hartfalen in de NYHA klassen II (62%), III (36%) en IV (2%), die de gangbare behandeling kregen en met een LVEF van < 40% en een interventriculaire inwendige diastolische diameter (LVIDD) van > 2,9 cm/m². Uitgangstherapieën waren o.a. ACE-remmers (93%), diuretica (86%), digoxine (67%) en bètablokkers (36%). De gemiddelde duur van de follow-up was bijna 2 jaar. In Val-HeFT was de gemiddelde dagelijkse dosis valsartan 254 mg. Het onderzoek had twee primaire eindpunten: overlijden ongeacht de oorzaak (tijd tot aan overlijden) en gecombineerde mortaliteit en morbiditeit door hartfalen (tijd tot aan het eerste ziektevoorval) gedefinieerd als dood, plotselinge dood met reanimatie, ziekenhuisopname voor hartfalen, of toediening van intraveneuze inotrope of vasodilaterende geneesmiddelen gedurende vier uur of langer zonder ziekenhuisopname.
Overlijden ongeacht de oorzaak was in de valsartangroep (19,7%) en in de placebogroep (19,4%) ongeveer gelijk (p=NS). Het primaire voordeel was een risicodaling van 27,5% (95% BI: 17 tot 37%) van de tijd tot eerste ziekenhuisopname voor hartfalen (13,9% vs. 18,5%). Bij patiënten die werden behandeld met de drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en valsartan waren de waargenomen resultaten in het voordeel van de placebo (gecombineerde mortaliteit en morbiditeit was 21,9% in de placebogroep versus 25,4% in de valsartangroep).
In een subgroep patiënten die geen ACE-remmer ontvingen (n=366), waren de voordelen voor wat betreft morbiditeit het grootst bij patiënten die geen ACE-remmer gebruikten. In deze subgroep was de mortaliteit ongeacht de oorzaak bij gebruik van valsartan significant lager: 33% (95% BI: –6% tot 58%) in vergelijking met placebo, (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) en het gecombineerde risico voor mortaliteit en morbiditeit daalde significant met 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).
Bij patiënten die een ACE-remmer zonder bètablokker ontvingen, was het overlijden ongeacht de oorzaak in de valsartangroep (21,8%) en in de placebogroep (22,5%) ongeveer gelijk. Het gecombineerde risico voor mortaliteit en morbiditeit was significant verlaagd met 18,3% (95% BI: 8% tot 28%) bij gebruik van valsartan in vergelijking met een placebo (31,0% vs. 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 met placebo. Patiënten die met valsartan werden behandeld hadden een betere kwaliteit van leven in vergelijking met patiënten die met een placebo werden behandeld, zoals werd aangetoond met een verandering van de score bij het eindpunt ten opzichte van de uitgangswaarde op de vragenlijst 'Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life'. In de met valsartan behandelde patiënten was de ejectiefractie bij het eindpunt in vergelijking met placebo significant toegenomen ten opzichte van de uitgangswaarde en was de LVIDD significant afgenomen.

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

Hypertensie
Het bloeddrukverlagend effect van valsartan is bestudeerd in vier gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies met 561 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 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 jonger dan 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 open-label klinisch onderzoek, waarbij 150 pediatrische hypertensiepatiënten van 6 tot 17 jaar oud waren, ontvingen in aanmerking komende patiënten (systolische BP ≥95ste percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte) valsartan gedurende 18 maanden om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren. Van de 150 patiënten die aan dit onderzoek deelnamen, kregen 41 patiënten gelijktijdig antihypertensiva. Patiënten werden gedoseerd op basis van hun gewichtscategorieën voor start- en onderhoudsdoses. Patiënten met een gewicht> 18 tot <35 kg, ≥35 tot <80 kg en ≥80 tot <160 kg ontvingen 40 mg, 80 mg en 160 mg en de doses werden getitreerd naar respectievelijk 80 mg, 160 mg en 320 mg na een week. De helft van de geïncludeerde patiënten (50,0%, n = 75) had CKD met 29,3% (44) van de patiënten met CKD Stage 2 (GFR 60 - 89 ml/min/1,73 m^2) of Stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m^2). De gemiddelde verlaging van de systolische bloeddruk was 14,9 mmHg bij alle patiënten (uitgangswaarde 133,5 mmHg), 18,4 mmHg bij patiënten met CKD (basislijn 131,9 mmHg) en 11,5 mmHg bij patiënten zonder CKD (basislijn 135,1 mmHg). Het percentage patiënten met algehele BP-controle (zowel systolisch als diastolisch BP <95e percentiel) was iets hoger in de CKD-groep (79,5%) in vergelijking met de niet-CKD-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 en met 5 jaar. In deze studies werden geen kinderen jonger dan 1 jaar bestudeerd.

In de eerste studie van 90 patiënten kon een dosisrespons niet worden aangetoond, maar in de tweede studie met 75 patiënten werden hogere doses valsartan geassocieerd met grotere bloeddrukverlagingen.

De derde studie was een gerandomiseerde dubbelblinde studie van 6 weken ter beoordeling van de respons op de dosis valsartan bij 126 kinderen in de leeftijd van 1 tot en met 5 jaar met hypertensie, met of zonder chronische nierinsufficiëntie, gerandomiseerd naar ofwel 0,25 mg/kg ofwel 4 mg/kg lichaamsgewicht. Op het eindpunt was de verlaging van de gemiddelde systolische bloeddruk (mean systolic blood pressure, MSBP)/de gemiddelde diastolische bloeddruk (mean diastolic blood pressure, MDBP) bij gebruik van valsartan 4,0 mg/kg in vergelijking met valsartan 0,25 mg/kg respectievelijk 8,5/6,8 mmHg en 4,1/0,3 mmHg; (p=0,0157/p<0,0001). Evenzo vertoonde de subgroep met chronische nierinsufficiëntie ook verminderingen in MSBP/MDBP bij gebruik van valsartan 4,0 mg/kg in vergelijking 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 Krka in te dienen voor de gehele onderverdeling van pediatrische patiënten bij hartfalen en hartfalen na een recent myocardinfarct. Zie rubriek Dosering en wijze van toediening voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:
Na orale toediening van alleen valsartan worden binnen 2 tot 4 uur piekplasmaconcentraties bereikt voor tabletten en binnen 1 tot 2 uur voor drankformulering. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is, respectievelijk, 23% en 39% voor tabletten en drankformulering. De systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van valsartan zijn ongeveer een factor 1,7 respectievelijk 2,2 hoger bij gebruik van de oplossing in vergelijking met de tabletten.
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 hydroxymetaboliet is in lage concentraties in plasma aangetroffen (minder dan 10% van de AUC van valsartan). Deze metaboliet 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 geneesmiddel 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.

Bij patiënten met hartfalen:
Bij patiënten met hartfalen zijn de gemiddelde tijd tot aan de piekconcentratie en de eliminatiehalfwaardetijd van valsartan vergelijkbaar met die, die bij gezonde vrijwilligers werden waargenomen. De AUC- en de C_{max}-waarden van valsartan nemen binnen het klinische dosisbereik bijna proportioneel toe met de dosisverhoging (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 de leeftijd.

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 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 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 de informatie onder Absorptie in rubriek 5.2).

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 (zie rubriek 4.3 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/m² (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 bloedcelparameters (erytrocyten, 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/m² (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 volgroeiing van de nier (4 tot 6 weken na geboorte) kunnen niet uitgesloten worden. Functionele volgroeiing 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 kan 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:
Lactosemonohydraat
Cellulose (microkristallijn)
Povidon
Natriumcroscarmellose
Siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij)
Magnesiumstearaat

Coating:
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000
Geel Ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 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/PE/PVDC -aluminium blisterverpakkingen.
7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 120, 180 filmomhulde tabletten, in een doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

Valsartan Krka 40 mg filmomhulde tabletten RVG 105534

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 31 maart 2010
Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning: 30 juni 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 5.1 en 5.2: 21 mei 2021