


Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten	RVG 108248	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		
		Rev.nr. 2106 Pag. 1 van 20

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valsartan Aurobindo 40 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg valsartan.

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 24 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Geel gekleurde, ovale, schuine rand, biconvexe, filmomhulde tabletten waarin aan de ene kant een 'T' en aan de andere kant '73' is gegraveerd met een score lijn tussen 7 en 3. De grootte is 10,1 mm x 5,1 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Hypertensie

Behandeling van hypertensie bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 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 kunnen worden gebruikt, of als aanvullende therapie op een behandeling met ACE-remmers bij bètablokker-intolerante patiënten als mineraalcorticoïde receptorantagonisten niet kunnen worden gebruikt (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 worden getitreerd naar tweemaal daags 40 mg, 80 mg en 160 mg. De startdosis wordt geleverd door de deelbare tablet van 40 mg.

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 2 van 20

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 bij 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. Het 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 kan in combinatie met andere therapieën voor hartfalen worden toegediend. Het gelijktijdig gebruik van de drievoudige combinatie ACE-remmer, bètablokker en valsartan wordt echter niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Valsartan kan worden toegediend in combinatie met andere therapieën voor hartfalen. Echter, de combinatie van een ACE-remmer, valsartan en een bètablokker of een mineraalcorticoïd receptorantagonist wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij patiënten met hartfalen moet beoordeling van de nierfunctie altijd deel van de evaluatie uitmaken.

#### Aanvullende informatie over speciale populaties

##### Ouderen

Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.

##### Patiënten met een nierfunctiestoornis

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


##### Patiënten met een 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

Voor kinderen en adolescenten die niet in staat zijn tabletten door te slikken, is het gebruik van drank aanbevolen. De systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van valsartan is ongeveer 1,7 maal en 2,2 keer hoger met de oplossing in vergelijking met de tabletten.

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 3 van 20

#### *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 en 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	Maximumdosis van de tablet 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

Voor kinderen die al begonnen zijn met valsartan vóór de leeftijd van zes jaar, zie de dosering voor drank (kinderen van 1 tot jonger dan 6 jaar).

#### *Kinderen jonger dan 6 jaar*

Voor kinderen van 1 tot 5 jaar en voor mensen die moeite hebben met het doorslikken van de tablet, wordt drank aanbevolen. Beschikbare gegevens zijn beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2. De veiligheid en werkzaamheid van valsartan zijn niet bewezen in kinderen in de leeftijd jonger dan 1 jaar.

#### *Overschakelen van drank naar tabletten*

Als overschakeling van drank op tabletten klinisch essentieel wordt geacht, dient in eerste instantie dezelfde dosis in milligrammen te worden gegeven. Vervolgens moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd, rekening houdend met mogelijke onderdosering, en moet de dosis verder worden getitreerd op basis van de bloeddrukrespons en tolerantie.

#### *Gebruik bij pediatrie patiënten met nierfunctiestoornis in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar*

Gebruik bij pediatrie patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrie dialysepatiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aanbevolen voor deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatrie 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 pediatrie patiënten met leverfunctiestoornis in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar*

Net als bij volwassenen, is valsartan gecontra-indiceerd bij pediatrie 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 bij pediatrie patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. De dosis valsartan mag bij deze patiënten niet hoger zijn dan 80 mg.

#### *Pediatrie hartfalen en recent myocardinfarct*


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

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis, biliaire cirrose en cholestase.

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 4 van 20

- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4. en 4.6).
- Gelijktijdig gebruik van Valsartan Aurobindo met aliskiren-bevattende producten bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; 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 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 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 arteria renalis

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, welke 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 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 vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met aorta- of mitralisstenose of hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM).

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 5 van 20

### 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 deel 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, vooral hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) kan toenemen als Valsartan Aurobindo wordt gebruikt in combinatie met een ACE-remmer. Bij patiënten met hartfalen heeft de combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en Valsartan Aurobindo geen klinisch voordeel opgeleverd (zie rubriek 5.1). Deze combinatie lijkt wel het risico op bijwerkingen te vergroten en wordt derhalve niet aanbevolen. De combinatie van een ACE-remmer, mineraalcorticoïdreceptorantagonist en valsartan wordt eveneens niet aanbevolen. Gebruik van deze combinaties dienen onder specialistische supervisie plaats te vinden en dient regelmatig nauwkeurig te worden gecontroleerd op nierfuncite, electrolyten en bloeddruk.

Voorzichtigheid dient te worden geboden bij het starten van de behandeling bij hartfalen. Evaluatie van patiënten met hartfalen dient altijd de bepaling van de nierfuncite te omvatten (zie rubriek 4.2).

Gebruik van Valsartan Aurobindo bij patiënten met hartfalen resulteert normaalgezien in enige reductie van de bloeddruk, maar onderbreking van de therapie vanwege voortdurende symptomatische hypotensie is meestal niet noodzakelijk indien het doseringsvoorschrift wordt aangehouden (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten van wie de nierfunctie af kan hangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld patiënten met ernstig congestief hartfalen), wordt de behandeling met ACE-remmers geassocieerd met oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen met acute nierfalen en/of sterfte. Omdat valsartan een angiotensine II receptorblokker is, kan het niet worden uitgesloten dat gebruik van Valsartan Aurobindo verband houdt met vermindering van de nierfunctie.

Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten	RVG 108248	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 6 van 20

ACE-remmers en angiotensine II receptorblokkers dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropatie.

#### *Angio oedeem in de historie*

Angio oedeem, waaronder zwelling van de larynx en de glottis, leidend tot luchtwegobstructie en/of zwelling van het gezicht, de lippen, de pharynx en/of de tong is gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met valsartan. Sommige van deze patiënten hadden al eerder angio oedeem met andere geneesmiddelen waaronder ACE-remmers. De therapie met Valsartan Aurobindo dient onmiddellijk te worden gestaakt bij patiënten die angio oedeem ontwikkelen; Valsartan Aurobindo dient verder niet meer te worden gegeven (zie rubriek 4.8).

#### *Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)*

Er zijn aanwijzingen dat gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) vergroten. Dubbele blokkade van het RAAS door de combinatie van ACE-remmers, angiotensine II receptorblokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5 en 5.1). Als therapie met een dubbele blokkade nodig wordt geacht dient dit enkel onder specialistische supervisie plaats te vinden en dient frequent nauwkeurige controle plaats te vinden op nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk. ACE-remmers en angiotensine II receptorblokkers dienen niet gelijktijdig gebruikt te worden bij patiënten met diabetische nefropatie.

#### 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.

##### Leverfunctiestoornis

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

#### **Hulpstoffen**

##### *Lactose*


Patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

##### *Natrium*

Dit geneesmiddel 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 AIIR's, ACE-remmers of aliskiren.*

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 7 van 20

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensinealdosteronsysteem (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*

Bij gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers of AIIIRA's waaronder Valsartan Aurobindo, zijn een reversibele verhogingen van lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld. Als de combinatie noodzakelijk is, dan wordt een zorgvuldige bewaking van de lithiumwaarden in serum aanbevolen. Als er ook een diureticum wordt gebruikt kan het risico op lithium toxiciteit nog verder toenemen.

*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 geven aan dat valsartan een substraat is voor de hepatische uptake transporter OATP1/OATP1B3 en de hepatische efflux transporter MRP2. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend. Gelijktijdig gebruik van remmers van de uptake transporter (bijvoorbeeld rifampicine, ciclosporine) of efflux transporter (bijvoorbeeld ritonavir) kan lijden tot toename van systemische blootstelling aan valsartan. Betracht voldoende voorzichtigheid bij het starten of beëindigen van gelijktijdige toediening van dit soort 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.

Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten	RVG 108248	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2106 Pag. 8 van 20

## 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 preklinische 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<sup>2</sup> (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 met volwassen patiënten met hypertensie was de totale incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar met die in de placebogroep en is consistent met de



<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		

Rev.nr. 2106 Pag. 9 van 20

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.

### Bijwerkingen


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 ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare data) 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 bij frequentie 'niet bekend' vermeld.

- Hypertensie

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Daling van de hemoglobinewaarde, daling van de hematocrietwaarde, neutropenie, trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheid inclusief serumziekte, Hyponatriëmie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Niet bekend	Stijging van de kaliumspiegel in serum, hyponatriëmie
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	Vertigo
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Niet bekend	Vasculitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms	Hoesten
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Soms	Buikpijn
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	Verhoging van de leverfunctiewaarden inclusief een stijging van de bilirubinewaarde in serum
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Niet bekend	Angio-oedeem, dermatitis bullous, huiduitslag, pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Niet bekend	Nierfalen en nierfunctiestoornis, verhoging van de creatininewaarde in serum
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Vermoeidheid

*Pediatrische patiënten*

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 10 van 20

## Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies met (elk gevolgd door een verlengingsperiode of studie) en één open-label onderzoek. Aan deze studies deden 711 patiënten van 6 tot minder dan 18 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 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<sup>2</sup>). In totaal stopten 45 (8,0%) patiënten met een studie vanwege bijwerkingen. Over het algemeen ervarden 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 alleen valsartan.

Het antihypertensieve effect van valsartan bij kinderen van 1 tot 6 jaar is onderzocht in drie gerandomiseerde, dubbelblinde klinische onderzoeken (elk gevolgd door een verlengingsperiode). In de eerste studie bij 90 kinderen van 1 tot 6 jaar, werden twee sterfgevallen en geïsoleerde gevallen van duidelijke verhogingen van lever transaminasen waargenomen. Deze gevallen deden zich voor in een populatie met significant comorbiditeit. Een oorzakelijk verband met valsartan is niet vastgesteld. In de twee volgende onderzoeken waarbij 202 kinderen van 1 tot 6 jaar gerandomiseerd werden, geen significante levertransaminase verhogingen of overlijden traden op bij behandeling met valsartan.

In een gepoolde analyse van de twee opeenvolgende onderzoeken bij 202 kinderen met hypertensie (van 1 tot jonger dan 6 jaar), kregen alle patiënten monotherapie met valsartan in de dubbelblinde perioden (met uitzondering van de placebo wachttijd). Hiervan gingen 186 patiënten door in ofwel een vervolgonderzoek ofwel een open label periode. Van de 202 patiënten hadden 33 (16,3%) CKD (baseline eGFR <90 ml / min). In de dubbele blind periode stopten twee patiënten (1%) vanwege een bijwerking en in het open label of extensie periode vier patiënten (2,1%) stopten vanwege een bijwerking. In de dubbelblinde periode 13 (7,0%) patiënten hadden ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen waren braken n = 3 (1,6%) en diarree n = 2 (1,1%). Er was één bijwerking (diarree) in de CKD-groep. In het open label 5,4% van de patiënten (10/186) had ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerking was verminderde eetlust die werd gemeld door twee patiënten (1,1%). In zowel de dubbelblinde periode als de open label periodes, hyperkaliëmie werd gemeld bij één patiënt in elke periode. Er waren geen gevallen van hypotensie of duizeligheid in dubbelblinde of open label periodes.

Hyperkaliëmie werd meer frequent gerapporteerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar met een onderliggende chronische nierziekte. Het risico op hyperkaliëmie kan groter zijn

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 11 van 20

bij kinderen van 1 tot 5 jaar in vergelijking met kinderen van 6 tot 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)

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheid inclusief serumziekte
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Soms	Hyperkaliëmie
Niet bekend	Stijging van de kaliumspiegel in serum
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid, posturale duizeligheid
Soms	Syncope, hoofdpijn
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	Vertigo
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypotensie, orthostatische hypotensie
Niet bekend	Vasculitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms	Hoesten
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Soms	Misselijkheid, diarree
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	Verhoging van de leverfunctiewaarden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms	Angioedeem
Niet bekend	Dermatitis bullous, uitslag, pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Nierfalen en nierfunctiestoornis
Soms	Acuut nierfalen, verhoging van de creatinewaarde in serum
Niet bekend	Stijging van de ureumwaarde in bloed
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Asthenie, vermoeidheid

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 12 van 20

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### 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 myocardiinfarct

Het klinisch onderzoek VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) was een gerandomiseerd, gecontroleerd, multinationalaal, dubbelblind onderzoek met 14.703 patiënten met

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 13 van 20

een acuut myocardinfarct en tekenen, symptomen of radiologisch bewijs van congestief hartfalen en/of bewijs van systolische disfunctie van het linkerventrikel (kenbaar als een ejection fractie 40% in radionuclide ventriculografie of 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 bij 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 deel 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 behandeld werd met een bètablokker. 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, multinational 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/m<sup>2</sup>. 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 ziektevoorstel) gedefinieerd als overlijden, plotseling overlijden met reanimatie, ziekenhuisopname voor hartfalen, of toediening van intraveneuze inotrope of vasodilaterende middelen gedurende vier uur of langer zonder ziekenhuisopname.

Overlijden ongeacht de oorzaak was in de valsartan groep (19,7%) en in de placebo groep (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

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 14 van 20

werden behandeld met de drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en valsartan waren de waargenomen resultaten in het voordeel van placebo (de gecombineerde mortaliteit en morbiditeit was 21,9% in de placebogroep versus 25,4% in de valsartan-groep).

In een subgroep patiënten die geen ACE-remmer ontvingen (n=366), waren de voordelen voor wat betreft morbiditeit het grootst. In deze subgroep was de mortaliteit ongeacht de oorzaak bij gebruik van valsartan significant lager in vergelijking met placebo, nl. 33% (95% BI: -6% tot 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo). Het gecombineerde risico op 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 (p=NS). Het gecombineerde risico op mortaliteit en morbiditeit was significant verlaagd met 18,3% (95% BI: 8% tot 28%) bij gebruik van valsartan in vergelijking met 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 dyspneu, 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 behandeld werden met placebo, zoals werd aangetoond in een verandering in de 'Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life'-score bij het eindpunt ten opzichte van de uitgangswaarde. In de met valsartan behandelde patiënten was de ejectionfracie bij het eindpunt in vergelijking met placebo significant toegenomen ten opzichte van de uitgangswaarde en was de LVIDD significant afgenomen.

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

Twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone en in combinatie met Ramipril Global Endpoint Trial), VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) hebben het gebruik van een combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptor onderzocht. blocker.


ONTARGET was een onderzoek dat werd uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen of diabetes mellitus type 2, vergezeld van bewijs van schade aan het eindorgaan. VA NEPHRON-D was een onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

Deze onderzoeken hebben geen significant gunstig effect op de nier- en / of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit aangetoond, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acuut nierletsel en / of hypotensie werd waargenomen in vergelijking met monotherapie. Gezien hun vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

ALTITUDE (Aliskiren-studie bij type 2 diabetes met eindpunten voor cardiovasculaire en nieraandoeningen) was een studie die was opgezet om het voordeel te testen van het toevoegen van aliskiren aan een standaardtherapie van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nierziekte, cardiovasculaire ziekte of beide. De studie werd voortijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op nadelige resultaten.

Cardiovasculaire overlijden en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen die van belang waren (hyperkaliëmie, hypotensie en nierdisfunctie) werden vaker gemeld in de aliskirengroep dan in de placebogroep.

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 15 van 20

### 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 minder 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 pediatriche patiënten in de leeftijd van 6 tot minder 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 pediatriche hypertensiepatiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar, werden in aanmerking komende patiënten (systolische BP  $\geq$ 95ste percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte), waarbij ze gedurende 18 maanden valsartan toegediend kregen 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,  $\geq$ 35 tot <80 kg en  $\geq$ 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 Stadium 2 (GFR 60 - 89 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) of Stadium 3 (GFR 30-59 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>). 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

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 16 van 20

(72,2%).

#### Klinische ervaring bij kinderen jonger dan 6 jaar

Er zijn drie klinische onderzoeken uitgevoerd bij 291 patiënten van 1 tot 5 jaar oud. Geen kinderen onder de leeftijd van 1 jaar waren ingeschreven voor deze onderzoeken.

In de eerste studie met 90 patiënten kon dosis-respons niet worden aangetoond, maar in de tweede studie van 75 patiënten werden hogere doses valsartan in verband gebracht met grotere bloeddrukverlagingen.

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

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie:

Na orale toediening van alleen valsartan worden piekplasmaconcentraties bereikt binnen 2 tot 4 uur 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 is ongeveer 1,7 maal en 2,2 maal hoger met de drank 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 serum-eiwitten (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 hydroxymetabooliet is in lage concentraties in plasma aangetroffen (minder dan 10% van de AUC van valsartan). Deze metabooliet is farmacologisch inactief.

### Eliminatie:



<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 17 van 20

De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ( $t_{1/2} < 1$  uur en  $t_{1/2\beta}$  ongeveer 9 uur). Valsartan wordt voornamelijk via biliare 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 eliminatie halfwaardetijd 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) werd 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.

##### 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 rubrieken 4.2 en 4.4).

Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten	RVG 108248	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2106 Pag. 18 van 20

### 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<sup>2</sup> (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 (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<sup>2</sup> (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes 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 creatiniewaarde 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 pediatrie 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*

Microkristallijne cellulose

<b>Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten</b>	<b>RVG 108248</b>	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2106 Pag. 19 van 20

Lactosemonohydraat  
Colloïdaal watervrij silica  
Crosprovidon (Type B)  
Hypromellose  
Natriumlaurylsulfaat Talk  
Magnesiumstearaat.

*Filmomhulling*

Hypromellose  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 8000  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Rood ijzeroxide (E 172)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Heldere PVC / PE/PVdC - Aluminium blisterverpakking  
7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 en 280 tabletten

HDPE-tablettencontainer met PP-sluiting. HDPE fles bevat silicagel als droogmiddel.  
30 of 1000 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**


Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Nederland

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

Valsartan Aurobindo 40 mg filmomhulde tabletten      RVG 108248

Valsartan Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten	RVG 108248	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		

Rev.nr. 2106 Pag. 20 van 20

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 december 2011

Datum van laatste hernieuwing: 31 december 2013

## **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:  
26 maart 2021