

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

Exart 80 mg, filmomhulde tabletten

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

Een filmomhulde tablet bevat 80 mg valsartan

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke Exart 80 mg, filmomhulde tablet bevat 42.22 mg lactose monohydraat en 0.252 mg lecithine (bevat soja olie)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Exart 80 mg: Roze, rond, biconvex, filmomhulde tablet, 8 mm in diameter, met een breuklijn aan beide zijden en gemarkeerd met een “V” aan een zijde.

De tablet kan verdeeld worden in twee gelijke helften.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Hypertensie

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

#### 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 mineralocorticoïd receptorantagonisten niet ingenomen kunnen worden (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1).

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

#### Dosering

##### *Hypertensie*

De aanbevolen startdosis Exart is eenmaal daags 80 mg. Het bloeddrukverlagende effect is binnen 2 weken substantieel aanwezig, en het maximale effect wordt binnen 4 weken bereikt. Bij

sommige patiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle is, kan de dosis worden verhoogd tot 160 mg en tot een maximum van 320 mg.

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

#### *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 Exart 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.

##### *Patiënten met nierfunctiestoornis*

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

##### *Patiënten met leverfunctiestoornis*

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

## *Pediatrische patiënten*

### *Pediatrische hypertensie*

#### *Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar*

De startdosis is eenmaal daags 40 mg 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 tolerantie.

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

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

#### *Kinderen jonger dan 6 jaar*

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

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

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

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

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

#### *Pediatrich 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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, soja, pinda's of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis, biliaire cirrose en cholestase.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

- Het gelijktijdig gebruik van Exart met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ( $GFR < 60\text{ml/min/1,73m}^2$ ) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

##### Hyperkaliëmie

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

##### Nierfunctiestoornis

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

##### Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestase is bij gebruik van Exart voorzichtigheid geboden (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 Exart-therapie symptomatische hypotensie optreden. Een natrium- en/of volumedepletie moet vóór de start van de Exart-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 Exart veilig is.

Kortdurende toediening van Exart 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 creatiniewaarde 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 Exart bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

##### Primair hyperaldosteronisme

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

##### Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

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

### Zwangerschap

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

### 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 Exart 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 acuut nierfalen), kunnen toenemen wanneer Exart wordt gebruikt in combinatie met een ACE-remmer. Bij patiënten met de drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en Exart 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 mineralocorticoid receptorantagonist en valsartan wordt eveneens niet aanbevolen. Het gebruik van deze combinatie 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 Exart 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 bij 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 overlijden. Aangezien valsartan een angiotensine-II-antagonist is, kan niet worden uitgesloten dat het gebruik van Exart gepaard kan gaan met een vermindering van de nierfunctie.

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

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

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

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

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

#### Ziektegeschiedenis van angio-oedeem

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

#### Intestinaal angio-oedeem

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

#### 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 Exart 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.

##### Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Lecithine

Exart bevat lecithine afkomstig uit soja en kan sojaolie bevatten. Dit middel niet gebruiken indien u allergisch bent voor pinda's of soja (zie ook rubriek 4.3).

#### Natrium

Elke Exart 80 mg 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 ARB's, ACE-remmers of aliskiren.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband worden 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 angiotensine II receptorantagonisten, waaronder Exart zijn een reversibele verhoging van lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld. Als de combinatie noodzakelijk is, dan wordt een zorgvuldige bewaking van de lithiumwaarden in serum aanbevolen. Het risico van lithiumtoxiciteit kan waarschijnlijk nog verder toenemen als ook een diureticum wordt gebruikt.

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

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

#### Bij gelijktijdig gebruik is voorzichtigheid vereist

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

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

##### *Transporters*

*In vitro* gegevens duiden erop dat valsartan een substraat is van de hepatische uptaketransporter

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

#### *Overige*

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

#### Pediatrische patiënten

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

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

#### Zwangerschap

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

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

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

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

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

#### 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 (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 bij frequentie 'niet bekend' vermeld.

#### **Hypertensie**

##### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Niet bekend*

Daling van de hemoglobinewaarde, daling van de hematocrietwaarde, neutropenie, trombocytopenie

##### Immuunsysteemaandoeningen

*Niet bekend*

Overgevoeligheid inclusief serumziekte

##### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Niet bekend*

Stijging van de kaliumspiegel in serum, hyponatriëmie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Soms*

Vertigo

Bloedvataandoeningen

*Niet bekend*

Vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Soms*

Hoesten

Maagdarmstelselaandoeningen

*Soms*

Buikpijn

*Zeer zelden*

Intestinaal angio-oedeem

Lever- en galaandoeningen

*Niet bekend*

Verhoging van de leverfunctiewaarden inclusief een stijging van de bilirubinewaarde in serum

Huid- en onderhuidaandoeningen

*Niet bekend*

Angio-oedeem, bulleuze dermatitis, huiduitslag, pruritus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

*Niet bekend*

Myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

*Niet bekend*

Nierfalen en nierfunctiestoornis, verhoging van de creatinewaarde in serum

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Soms*

Vermoeidheid

Pediatrische patiënten

Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies (elk gevolgd door een vervolgonderzoek of -studie) en een open-label studie. In deze studies zijn 711 pediatrische patiënten van 6 tot 18 jaar geïnccludeerd, met of zonder chronische nierziekte (chronic kidney disease, CKD), waarvan 560 patiënten valsartan kregen toegediend. 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 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 gecombineerde analyse werd uitgevoerd van 560 pediatrische hypertensieve patiënten (6-17 jaar oud) die valsartan monotherapie kregen toegediend [n=483] of een combinatie van antihypertensieve therapie waaronder valsartan [n=77]. Van de 560 patiënten hadden er 85 (15,2%) CKD (uitgangswaarde GFR <90ml/min/1,73m<sup>2</sup>). In totaal staakten 45 (8,0%) patiënten een studie wegens bijwerkingen. In totaal ervoeren 111 (19,8%) patiënten bijwerkingen, met hoofdpijn (5,4%), duizeligheid (2,3%) en hyperkaliëmie (2,3%) als de meest voorkomende. Bij patiënten met CKD waren de meest voorkomende bijwerkingen hyperkaliëmie (12,9%), hoofdpijn (7,1%), verhoogd bloedcreatinine (5,9%) en hypotensie (4,7%). Bij patiënten zonder CKD waren de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn (5,1%) en duizeligheid (2,7%). Bijwerkingen werden vaker waargenomen bij patiënten die valsartan kregen toegediend in combinatie met andere antihypertensieve medicijnen dan alleen valsartan.

De antihypertensieve werking van valsartan bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar oud is onderzocht in drie gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies (elk gevolgd door een extensieperiode). In de eerste studie met 90 kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar werden twee sterfgevallen en geïsoleerde gevallen van duidelijke verhoging van lever transaminasen gemeld. Deze gevallen traden op in een populatie die significante comorbiditeiten vertoonde. Een relationeel verband met valsartan is niet vastgesteld. In de twee opvolgende gerandomiseerde studies met 202 kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar werden geen significante verhogingen van lever transaminasen of sterfgevallen gemeld bij de behandeling met valsartan.

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

Hyperkaliëmie werd meer frequent gerapporteerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar met een onderliggende chronische nierziekte (CKD). Het risico op hyperkaliëmie kan hoger zijn bij kinderen van 1 tot en met 5 jaar in vergelijking met kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.

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

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

##### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Niet bekend*

Trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

*Niet bekend*

Overgevoeligheid inclusief serumziekte

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

*Soms*

*Niet bekend*

Hyperkaliëmie

Stijging van de kaliumspiegel in serum,  
hyponatriëmie

Zenuwstelselaandoeningen

*Vaak*

*Soms*

Duizeligheid, posturele duizeligheid

Syncope, hoofdpijn

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

*Soms*

Vertigo

Hartaandoeningen

*Soms*

Hartfalen

Bloedvataandoeningen

*Vaak*

*Niet bekend*

Hypotensie, orthostatische hypotensie

Vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

*Soms*

Hoesten

Maagdarmsstelselaandoeningen

*Soms*

*Zeer zelden*

Misselijkheid, diarree

Intestinaal angio-oedeem

Lever- en galaandoeningen

*Niet bekend*

Verhoging van de leverfunctiewaarden

Huid- en onderhuidaandoeningen

*Soms*

*Niet bekend*

Angioedeem

Bulleuze dermatitis, huiduitslag, pruritus

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

*Niet bekend*

Myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

*Vaak*

*Soms*

*Niet bekend*

Lever- en nierfunctiestoornis

Acuut nierfalen, verhoging van de  
creatininewaarde in serum

Stijging van de ureumwaarde in bloed

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Soms*

Asthenie, vermoeidheid

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend

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

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

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

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

### Hypertensie

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

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

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

Bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes en microalbuminurie is aangetoond dat valsartan de urinesecretie van albumine vermindert. Het MARVAL-onderzoek (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) beoordeelde de reductie van de urinaire albumine-excretie (UAE) bij gebruik van valsartan (eenmaal daags 80-160 mg) versus amlodipine (eenmaal daags 5-10 mg), bij 332 patiënten met type 2 diabetes (gemiddelde leeftijd: 58 jaar; 265 mannen) met microalbuminurie (valsartan: 58 µg/min; amlodipine: 55,4 µg/min), met een normale of hoge bloeddruk en bij wie de nierfunctie is behouden (creatininewaarde in bloed < 120 µmol/l). Na 24 weken was de UAE bij behandeling met valsartan met 42% (-24,2 µg/min; 95% BI: -40,4 tot -19,1) gereduceerd ( $p < 0,001$ ) en bij behandeling met amlodipine met ongeveer 3% (-1,7 µg/min; 95% BI: -5,6 tot 14,9) ondanks vergelijkbare percentages daling van de bloeddruk in beide groepen.

In het DROP-onderzoek (Diovan Reduction of Proteinuria) werd de werkzaamheid van valsartan verder onderzocht voor wat betreft het reduceren van de UAE bij 391 hypertensieve patiënten (BD=150/88 mmHg) met type 2 diabetes, albuminurie (gemiddeld = 102 µg/min; 20-700 µg/min) en bij wie de nierfunctie is behouden (gemiddelde serumcreatinine = 80 µmol/l). Patiënten werden gerandomiseerd voor één van de 3 doses valsartan (eenmaal daags 160, 320 en 640 mg) en gedurende 30 weken behandeld. Het doel van het onderzoek was het bepalen van de optimale dosis valsartan voor het reduceren van de UAE bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes. Na 30 weken was het percentage verandering in de UAE significant gereduceerd met 36% vanaf de uitgangssituatie bij gebruik van valsartan 160 mg (95% BI: 22 tot 47%), en met 44% bij gebruik van valsartan 320 mg (95% BI: 31 tot 54%). Geconcludeerd werd dat 160-320 mg valsartan bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes een klinisch relevante daling van de UAE veroorzaakte.

#### Recent myocardinfarct

Het klinisch onderzoek VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) was een gerandomiseerd, gecontroleerd, multinationalaal, dubbelblind onderzoek met 14.703 patiënten met een acuut myocardinfarct en tekenen, symptomen of radiologisch bewijs van congestief hartfalen en/of bewijs voor systolische disfunctie van het linkerventrikel (kenbaar als een ejectionfracctie van  $\leq 40\%$  in radionuclide ventriculografie of van  $\leq 35\%$  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, multinationala 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 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 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: 33% (95% BI: -6% tot 58%) in vergelijking met placebo, (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) en 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 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 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 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 ejectionfracie bij het eindpunt in vergelijking met placebo significant toegenomen ten opzichte van de uitgangswaarde en was de LVIDD significant afgenomen.

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

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

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

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

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

#### Pediatrische patiënten

##### Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan is bestudeerd in vier gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies met 561 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en met 165



pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 6 jaar. De voornaamste onderliggende medische klachten, welke mogelijk bijdroegen aan hypertensie bij de kinderen in deze studies, waren aandoeningen van nieren en urinewegen en obesitas.

#### Klinische ervaring bij kinderen van 6 jaar en ouder

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

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

In een derde klinisch onderzoek, een open label studie met 150 pediatrische hypertensieve patiënten van 6 tot en met 17 jaar, kregen de in aanmerking komende patiënten (systolische bloeddruk  $\geq 95^{\text{ste}}$  percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte) 18 maanden lang valsartan toegediend om de veiligheid en tolerantie te evalueren. Van de 150 patiënten die aan dit onderzoek deelnamen, gebruikten 41 patiënten gelijktijdig ook andere antihypertensieve medicatie. De start- en onderhoudsdosering werden bepaald op basis van de lichaamsgewichtscategorie van de patiënt. Patiënten met een gewicht van  $> 18$  tot  $< 35$  kg,  $\geq 35$  tot  $< 80$  kg en  $\geq 80$  tot  $< 160$  kg kregen 40 mg, 80 mg en 160 mg. Na één week werden de doses getitreerd naar respectievelijk 80 mg, 160 mg en 320 mg. De helft van de deelnemende patiënten (50,0%, n = 75) had CKD, waarvan 29,3% (n = 44) Stadium 2 (GFR 60 - 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) of stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). De gemiddelde verlagingen in systolische bloeddruk waren 14,9 mmHg bij alle patiënten (beginwaarde 133,5 mmHg), 18,4 mmHg bij patiënten met CKD (beginwaarde 131,9 mmHg) en 11,5 mmHg bij patiënten zonder CKD (beginwaarde 135,1 mmHg). Het percentage patiënten dat een algehele controle over de bloeddruk bereikte (zowel een systolische als een diastolische bloeddruk  $< 95^{\text{ste}}$  percentiel) was iets hoger in de groep met CKD (79,5%) dan in de groep zonder CKD (72,2%).

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

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 bij 90 patiënten, werd de werkzaamheid van valsartan bevestigd in vergelijking met placebo, maar een dosisreactie kon niet worden aangetoond.

In de tweede studie bij 75 patiënten werden hogere doses valsartan gerelateerd aan een grotere bloeddrukverlagingen.

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van alleen valsartan worden 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 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 hydroxymetabooliet is in lage concentraties in plasma aangetroffen (minder dan 10% van de AUC van valsartan). Deze metabooliet 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 door de leeftijd beïnvloed.

### 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.

#### Patiënten met 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.

#### Patiënten met 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 Absorptie informatie in rubriek 5.2).

#### Nierfunctiestoornis

Gebruik bij pediatrie patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrie dialyse patiënten 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 4.2 en 4.4).

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

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

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

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

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 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.

#### Pediatrie 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 vermelde effecten vertegenwoordigen een verwachte overdreven farmacologisch effect van ACE-remmers en type 1 angiotensine-II-antagonisten; dergelijke effecten worden gezien als ratten gedurende de eerste 13 dagen van hun leven worden behandeld. Deze periode komt overeen met 36 weken zwangerschap bij de mens, welke sporadisch tot 44 weken na bevruchting bij de mens kan worden verlengd. De jeugdige ratten in de valsartanstudie werden tot op dag 70 gedoseerd, en effecten op de volgroeing van de nier (4 tot 6 weken na geboorte) kunnen niet uitgesloten worden. Functionele volgroeing van de

nier is een doorlopend proces gedurende het eerste levensjaar van de mens. Daarom kan een klinische relevantie bij kinderen jonger dan 1 jaar niet worden uitgesloten, terwijl preklinische gegevens geen zorg om de veiligheid voor kinderen ouder dan 1 jaar aangeven.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Lactose monohydraat  
Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose natrium  
Povidon K29-K32  
Talk  
Magnesiumstearaat  
Watervrij colloidaal silicium

#### Tablet omhulling:

Polyvinylalcohol  
Macrogol 3350  
Talk  
Lecithine (bevat **soja** olie) (E322)  
Titaniumdioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

PVC/PE/PVDC-aluminium doordrukstrips: bewaren beneden 30° C.  
Polyethyleen tabletflacons: geen bijzondere vereisten.

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

PVC/PE/PVDC-aluminium doordrukstrip.  
Verpakkingsgrootten: 7, 14, 28, 30, 56, 98 en 280 filmomhulde tabletten  
Polyethyleen tabletflacon (PE) met een PE snap-on deksel of met een PP draai deksel.  
Verpakkingsgrootten: 7, 14, 28, 30, 56, 98 en 280 filmomhulde tabletten

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Maddox Pharma Swiss B.V.  
Sylviusweg 74  
2333 BE Leiden  
Nederland

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

Exart 80 mg, filmomhulde tabletten: RVG 112915

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 augustus 2013  
Datum van laatste verlenging: 28 augustus 2018

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 24 januari 2025.