

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valsartan Sandoz 80 mg filmomhulde tabletten  
Valsartan Sandoz 160 mg filmomhulde tabletten  
Valsartan Sandoz 320 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg valsartan  
Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg valsartan  
Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg valsartan

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*Valsartan Sandoz 80 mg filmomhulde tabletten:*

Lichtrode, ronde filmomhulde tablet met schuine randen, een diameter van ongeveer 8,2 mm en een breukstreep aan één kant - één kant van de breukstreep bedrukt met "D" en de andere kant met "V" - en de andere kant van de tablet bedrukt met "NVR".

De breukstreep dient alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken gemakkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

*Valsartan Sandoz 160 mg filmomhulde tabletten:*

Grijs-oranje, ovale, ongeveer 14,2 mm x 5,7 mm filmomhulde tablet, lichtjes convex, met een breukstreep aan één kant - één kant van de breukstreep bedrukt met "DX" en de andere kant met "DX" - en de andere kant van de tablet bedrukt met "NVR".

De breukstreep dient alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken gemakkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

*Valsartan Sandoz 320 mg filmomhulde tabletten:*

Donkergrijs-paarse, ovale, ongeveer 17,6 mm x 8,1 mm filmomhulde tablet met schuine randen, lichtjes convex, met een breukstreep aan één kant - één kant van de breukstreep bedrukt met "DC" en de andere kant met "DC" - en aan de andere kant van de tablet bedrukt met "NVR".

De breukstreep dient alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken gemakkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie (enkel 40 mg)

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

Hypertensie (enkel 80 mg, 160 mg en 320 mg)

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

Recent myocardinfarct (enkel 40 mg, 80 mg en 160 mg)

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

Hartfalen (enkel 40 mg, 80 mg en 160 mg)

Behandeling van symptomatisch hartfalen bij volwassen patiënten die geen ACE-remmers verdragen of bij patiënten die geen bètablokkers verdragen, als add-on-therapie bij ACE-remmers wanneer 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

Hypertensie (enkel 80 mg, 160 mg en 320 mg)

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

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

Recent myocardinfarct (enkel 40 mg, 80 mg en 160 mg)

Bij klinisch stabiele patiënten mag de behandeling al 12 uur na het myocardinfarct worden gestart. Na een startdosering van 20 mg tweemaal per dag moet valsartan over verloop van enkele weken worden verhoogd tot 40 mg, 80 mg en 160 mg tweemaal per dag. De startdosering wordt geleverd door de deelbare tablet van 40 mg.

Voor de laagste doseringen van 20 en 40 mg moet de beschikbaarheid van andere geneesmiddelen met valsartan 40 mg nagekeken worden.

De nagestreefde maximumdosering is 160 mg tweemaal per dag. Over het algemeen wordt aanbevolen de dosering twee weken na de start van de behandeling te verhogen tot 80 mg tweemaal per dag en te streven naar een maximumdosering van 160 mg tweemaal per dag na drie maanden, afhankelijk van de tolerantie van de patiënt. Indien symptomatische hypotensie of renale disfunctie optreedt, moet een dosisverlaging worden overwogen.

Valsartan kan worden gebruikt bij patiënten die nog andere behandelingen na een infarct krijgen, bv. trombolytica, acetylsalicylzuur, bètablokkers, statines en diuretica. De combinatie met ACE-remmers wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij de evaluatie van patiënten die een infarct hebben doorgemaakt, moet steeds de nierfunctie worden gemeten.

Hartfalen (enkel 40 mg, 80 mg en 160 mg)

De aanbevolen startdosering van Valsartan Sandoz is 40 mg tweemaal per dag. De dosering moet na minstens 2 weken worden verhoogd tot 80 mg en vervolgens tot 160 mg tweemaal per dag als de patiënt die dosering verdraagt. Er moet worden overwogen om de dosering van concomitante diuretica te verlagen. De maximale dagdosering die werd toegediend in klinische studies, was 320 mg in meerdere giften.

Voor de laagste dosering van 40 mg moet de beschikbaarheid van andere geneesmiddelen met valsartan 40 mg nagekeken worden.

Valsartan mag samen met andere geneesmiddelen voor hartfalen worden toegediend. Een 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).

Bij de evaluatie van patiënten met hartfalen moet steeds de nierfunctie worden gemeten.

#### Aanvullende informatie over speciale populaties

##### Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten.

##### Nierinsufficiëntie

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

Concomiterend gebruik van valsartan met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubriek 4.3).

##### Diabetes mellitus

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

##### Leverinsufficiëntie

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

#### Pediatrische populatie

##### 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. Voor maximum doses, zoals bestudeerd tijdens klinische studies, zie onderstaande tabel.

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

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

###### *Kinderen jonger dan 6 jaar*

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

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

Gebruik bij pediatrische patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrische dialysepatiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan 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-kaliumspiegel

dienen scherp gecontroleerd te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

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

#### Pediatrisch hartfalen en recent myocardinfarct

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

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverinsufficiëntie, biliaire cirrose en cholestase.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Concomitant gebruik van Valsartan Sandoz met producten die aliskiren bevatten, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

#### Hyperkaliëmie

Gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumhoudend vervangingszout of andere middelen die het kaliumgehalte verhogen (bv. heparine), wordt niet aanbevolen. Het kaliumgehalte moet indien nodig worden opgevolgd.

#### 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 volwassen patiënten met een creatinineklaring van > 10 ml/min is niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Concomiterend gebruik van ARB's - met inbegrip van valsartan - of ACE-remmers en aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

#### 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 een ernstige natrium- en/of volumedepletie, zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen, kan in zeldzame gevallen een symptomatische hypotensie optreden na het starten van een behandeling met valsartan. Natrium- en/of volumedepletie moeten worden gecorrigeerd voor de start van de behandeling met Valsartan Sandoz, bijvoorbeeld door de dosering van het diureticum te verlagen.

### Nierarteriestenose

Bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een nierarteriestenose van een solitaire nier werd de veiligheid van gebruik van Valsartan Sandoz niet aangetoond.

Een korte toediening van valsartan aan twaalf patiënten met renovasculaire hypertensie als gevolg van een unilaterale nierarteriestenose veroorzaakte geen significante veranderingen van de renale hemodynamiek, het serumcreatinine of het ureumstikstofgehalte in het bloed. Andere middelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, kunnen het bloedureum en het serumcreatinine echter verhogen bij patiënten met een unilaterale nierarteriestenose. Daarom wordt monitoring van de nierfunctie aanbevolen bij patiënten die worden behandeld met valsartan.

### Niertransplantatie

Er is nog geen ervaring met een veilig gebruik van valsartan bij patiënten bij wie recentelijk een niertransplantatie werd verricht.

### Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met een primair hyperaldosteronisme mogen niet worden behandeld met valsartan, omdat hun renine-angiotensinesysteem niet geactiveerd is.

### Aorta- en mitraalklepstenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie

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

### Zwangerschap

Angiotensine II-receptorantagonisten (AIIRA's) mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overschakelen op een andere bloeddrukverlagende behandeling waarvan werd aangetoond dat ze veilig is bij gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij voortzetting van de behandeling met de angiotensine II-receptorantagonist essentieel wordt geacht. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en indien gepast, moet een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

### Recent myocardinfarct (enkel 40 mg, 80 mg en 160 mg)

Bij gecombineerd gebruik van captopril en valsartan werd geen extra klinisch voordeel 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 postinfarctpatiënten leidt vaak tot een zekere daling van de bloeddruk, maar stopzetting van de behandeling wegens aanhoudende symptomatische hypotensie is gewoonlijk niet noodzakelijk als de instructies voor de dosering worden nageleefd (zie rubriek 4.2).

### Hartfalen (enkel 40 mg, 80 mg en 160 mg)

Er is een mogelijk verhoogd risico op bijwerkingen, vooral dan op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) bij gebruik van Valsartan Sandoz in combinatie met een ACE-remmer. Bij patiënten met hartfalen is het klinische nut van een drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en Valsartan Sandoz niet bewezen (zie rubriek 5.1). Die combinatie verhoogt blijkbaar het risico op bijwerkingen en wordt daarom niet aanbevolen. Een drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een

mineraalcorticoïde receptorantagonist en valsartan wordt evenmin aanbevolen. Gebruik van deze combinaties moet gebeuren onder toezicht van een geneesheer-specialist en frequente nauwgezette controles van de nierfunctie, de elektrolyten en de bloeddruk zijn eveneens noodzakelijk.

Voorzichtigheid is geboden bij het starten van de behandeling bij patiënten met hartfalen. Bij de evaluatie van patiënten met hartfalen moet steeds de nierfunctie worden gemeten (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van Valsartan Sandoz bij patiënten met hartfalen leidt vaak tot een zekere daling van de bloeddruk, maar stopzetting van de behandeling wegens aanhoudende symptomatische hypotensie is gewoonlijk niet noodzakelijk als de instructies voor de dosering worden nageleefd (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten bij wie de nierfunctie mogelijk afhangt van de activiteit van het renine-angiotensinesysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen), kan een behandeling met remmers van het angiotensineconverterende enzym oligurie en/of progressieve nierinsufficiëntie veroorzaken en in zeldzame gevallen acute nierinsufficiëntie en/of de dood. Aangezien valsartan een angiotensine II-antagonist is, kan niet worden uitgesloten dat het gebruik van Valsartan Sandoz de nierfunctie kan verstoren. ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet concomitant worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

#### Geschiedenis van angio-oedeem

Angio-oedeem met inbegrip van zwelling van de larynx en de glottis met daardoor een obstructie van de luchtwegen en/of zwelling van het gezicht, de lippen, de farynx en/of de tong werd gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met valsartan; sommige van die patiënten hadden daarvoor al angio-oedeem vertoond met andere geneesmiddelen zoals ACE-remmers. Valsartan Sandoz moet onmiddellijk worden stopgezet bij patiënten die een angio-oedeem ontwikkelen en valsartan mag niet worden hervat (zie rubriek 4.8).

#### Intestinaal angio-oedeem

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

#### *Andere aandoeningen met stimulering van het renine-angiotensinesysteem (enkel 320 mg)*

Bij patiënten bij wie de nierfunctie mogelijk afhangt van de activiteit van het renine-angiotensinesysteem (bv. patiënten met ernstig congestief hartfalen), kan een behandeling met remmers van het angiotensineconverterende enzym oligurie en/of progressieve nierinsufficiëntie veroorzaken en in zeldzame gevallen acute nierinsufficiëntie en/of de dood. Aangezien valsartan een angiotensine II-antagonist is, kan niet worden uitgesloten dat het gebruik van Valsartan Sandoz de nierfunctie kan verstoren.

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

Er zijn bewijzen dat het concomitante gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie of verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) verhoogt. De dubbele blokkade of RAAS door het gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren is daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Indien de dubbele blokkadetherapie als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd, mag ze

enkel worden toegepast onder toezicht door een geneesheer-specialist en blijven frequente nauwgezette controles van de nierfunctie, de elektrolyten en de bloeddruk eveneens noodzakelijk. ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen niet concomitant worden toegediend aan patiënten met diabetische nefropathie.

### Pediatrische populatie

#### Nierfunctiestoornis

Gebruik bij pediatriese patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatriese dialysepatiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aanbevolen voor deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatriese 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. Concomiterend gebruik van ARB's - met inbegrip van valsartan - of ACE-remmers en aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

#### Leverfunctiestoornis

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

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

### *Dubbele blokkade van het renine-angiotensinesysteem (RAS) met ARB's, ACE-remmers of aliskiren*

Gegevens uit klinische trials lieten zien dat de dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) doorheen het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorblokkers of aliskiren gelinkt wordt aan het vaker optreden van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen), in vergelijking met het gebruik van één enkel RAAS-agens (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van ARB's zoals valsartan en andere geneesmiddelen die het RAAS blokkeren, zoals ACE-remmers of aliskiren (zie rubriek 4.4).

Concomiterend gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten (ARB's) - met inbegrip van valsartan - of remmers van het angiotensineconverterende enzym (ACE-remmers) en aliskiren bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

#### *Lithium*

Een reversibele stijging van de serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gerapporteerd tijdens concomiterende toediening van lithium met remmers van het angiotensineconverterende enzym of angiotensine II-receptorantagonisten zoals valsartan. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, wordt een zorgvuldige monitoring van de serumlithiumspiegels aanbevolen. Als ook een diureticum wordt gebruikt, zal het risico op

lithiumtoxiciteit vermoedelijk nog verder stijgen.

*Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumhoudend vervangingszout en andere stoffen die het kaliumgehalte verhogen*

Als een product dat een invloed heeft op het kaliumgehalte, noodzakelijk wordt geacht in combinatie met valsartan, wordt monitoring van de plasmaspiegels van kalium aangeraden.

*Voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig gebruik*

*Niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), met inbegrip van selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur > 3 g/dag en niet-selectieve NSAID's*

Als angiotensine II-receptorantagonisten tegelijk met NSAID's worden toegediend, kan het bloeddrukverlagende effect afnemen. Bovendien kan gelijktijdig gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten en NSAID's het risico op verslechtering van de nierfunctie en stijging van het serumkalium verhogen. Daarom wordt monitoring van de nierfunctie aanbevolen in het begin van de behandeling, evenals een adequate hydratatie van de patiënt.

*Transporters*

*In-vitro*gegevens wijzen erop dat valsartan een substraat is van de hepatische opnametransporter OATP1B1/OATP1B3 en de hepatische effluxtransporter MRP2. De klinische relevantie van die bevinding is niet bekend. Gelijktijdige toediening van remmers van de opnametransporter (bijv. rifampicine, ciclosporine) of effluxtransporter (bijv. ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan verhogen. Neem de gepaste maatregelen bij het starten of beëindigen van een concomiterende behandeling met dergelijke geneesmiddelen.

*Andere*

In medicamenteuze-interactiestudies met valsartan werden geen klinisch significante interacties vastgesteld tussen valsartan en de volgende stoffen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine en 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 niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA's is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De epidemiologische aanwijzingen van een risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet conclusief, maar een lichte stijging van het risico kan niet worden uitgesloten. Er zijn geen gecontroleerde epidemiologische gegevens over het risico met AIIRA's, maar er zouden soortgelijke risico's kunnen zijn met die klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overschakelen op een andere bloeddrukverlagende behandeling waarvan werd

aangetoond dat ze veilig is bij gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij voortzetting van de behandeling met de angiotensine II-receptorantagonist essentieel wordt geacht. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden stopgezet en indien gepast, moet een alternatieve behandeling worden gestart. Een behandeling met AIIRA's tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie); zie ook rubriek 5.3 "Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek". In geval van blootstelling aan AIIRA's tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders AIIRA's hebben ingenomen, moeten van dichtbij worden gevolgd op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Borstvoeding

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van valsartan tijdens de periode van borstvoeding, wordt Valsartan Sandoz niet aanbevolen en is een andere behandeling met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding te verkiezen, vooral bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of premature zuigeling.

#### Vruchtbaarheid

Valsartan vertoonde geen negatieve voorvallen 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 rijden met een voertuig of bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat af en toe duizeligheid en moeheid kunnen optreden.

### **4.8 Bijwerkingen**

In gecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten met hypertensie was de totale incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar met die in de placebogroep en strookten de bijwerkingen met de farmacologie van valsartan. De incidentie van bijwerkingen was niet gerelateerd aan de dosering of de duur van de behandeling en vertoonde ook geen verband met het geslacht, de leeftijd of het ras.

De bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische studies, de postmarketingervaring en laboratoriumbevindingen worden hieronder opgesomd volgens de systeemorgaanklasse.

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, de frequentste het eerst, volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10000$ ), met inbegrip van geïsoleerde rapporten. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gerangschikt in dalende volgorde van ernst.

Van de bijwerkingen die werden gerapporteerd in de postmarketingbewaking en laboratoriumbevindingen, kan de frequentie niet worden bepaald en daarom worden ze vermeld onder de frequentie categorie "niet bekend".

- Hypertensie

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Daling van het hemoglobinegehalte, daling van het hematocriet, neutropenie, trombopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties, waaronder serumziekte
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Niet bekend	Stijging van het serumkalium, 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
Zeer zelden	Intestinaal angio-oedeem
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	Stijging van de leverfunctiewaarden, waaronder een stijging van het serumbilirubinegehalte
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Niet bekend	Angio-oedeem, bulleuze dermatitis, rash, jeuk
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>	
Niet bekend	Spierpijn
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Niet bekend	Nierfalen en -insufficiëntie, stijging van het serumcreatinine
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Vermoeidheid

### Pediatrische patiënten

#### Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies (elk gevolgd door een uitbreidingsperiode of -studie) en één open-labelstudie. Aan deze studies deden 711 pediatrische patiënten van 6 tot jonger dan 18 jaar mee met en zonder chronische nierziekte (CKD), waarvan er 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 jonger dan 18 jaar en het profiel eerder gerapporteerd voor volwassen patiënten.

Er werd een samengevoegde analyse uitgevoerd van 560 pediatrische patiënten met hypertensie (in de leeftijd van 6-17 jaar) die valsartan als monotherapie (n=483) of antihypertensieve combinatietherapie met valsartan (n=77) kregen. Van de 560 patiënten hadden 85 (15,2%) CKD (baseline GFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Over het algemeen stopten 45 (8,0%) patiënten met de studie vanwege bijwerkingen. Over het algemeen ervoeren 111 (19,8%) patiënten een geneesmiddelbijwerking, waarbij hoofdpijn (5,4%), duizeligheid (2,3%) en hyperkaliëmie (2,3%) het vaakst voorkwamen. Bij patiënten met CKD waren de vaakst voorkomende geneesmiddelbijwerkingen hyperkaliëmie (12,9%), hoofdpijn (7,1%), verhoogd bloedcreatinine (5,9%) en hypotensie (4,7%). Bij patiënten zonder CKD waren de vaakst voorkomende bijwerkingen hoofdpijn (5,1%) en duizeligheid (2,7%). Bijwerkingen werden vaker waargenomen bij patiënten die valsartan kregen in combinatie met andere

antihypertensiva dan bij patiënten die alleen valsartan kregen.

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.

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

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

Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in gecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten na een infarct en/of met hartfalen, verschilt van het algemene veiligheidsprofiel bij patiënten met hypertensie. Dat kan te maken hebben met de onderliggende ziekte van de patiënten.

De bijwerkingen die bij volwassen patiënten met post-myocardinfarct en/of hartfalen optraden, worden hieronder vermeld.

- Postmyocardinfarct en/of hartfalen (alleen bij volwassen patiënten bestudeerd)

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Trombopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheid, waaronder serumziekte
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Soms	Hyperkaliëmie
Niet bekend	Stijging van het serumkalium, hyponatriëmie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid, posturale duizeligheid
Soms	Syncope, hoofdpijn
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	Vertigo
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypotensie, orthostatische hypotensie
Niet bekend	Vasculitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms	Hoesten
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Soms	Nausea, diarree
Zeer zelden	Intestinaal angio-oedeem
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	Stijging van leverfunctiewaarden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms	Angio-oedeem
Niet bekend	Bulleuze dermatitis, rash, jeuk

<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Spierpijn
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak	Nierfalen en -insufficiëntie
Soms	Acute nierinsufficiëntie, stijging van het serumcreatinine
Niet bekend	Stijging van het bloedureumgehalte
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Asthenie, vermoeidheid

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Overdosering met valsartan kan een ernstige hypotensie veroorzaken, wat kan leiden tot een daling van het bewustzijn, circulatoire collaps en/of shock.

### Behandeling

De therapeutische maatregelen hangen af van de tijd die is verlopen sinds de ingestie, en het type en de ernst van de symptomen; stabilisering van de circulatie is van het grootste belang. Als er hypotensie optreedt, moet de patiënt in liggende houding worden gelegd en moet het bloedvolume worden gecorrigeerd.

Valsartan wordt waarschijnlijk niet verwijderd door hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Valsartan is een per os actieve, krachtige, specifieke angiotensine II-receptorantagonist. Het werkt selectief in op het AT<sub>1</sub>-receptorsubtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. De verhoogde plasmaconcentraties van Ang II na blokkade van de AT<sub>1</sub>-receptor met valsartan kunnen de niet-geblokkeerde AT<sub>2</sub>-receptor stimuleren, die een tegenwicht vormt tegen het effect van de AT<sub>1</sub>-receptor. Valsartan heeft geen partiële agonistische werking op de AT<sub>1</sub>-receptor en heeft een veel (ongeveer 20000 keer) hogere affiniteit voor de AT<sub>1</sub>-receptor dan voor de AT<sub>2</sub>-receptor. Voor zover bekend, bindt valsartan zich niet aan en blokkeert het geen andere hormoonreceptoren of ionenkanalen, die belangrijk zijn bij de cardiovasculaire regeling.

Valsartan remt het ACE (ook kininase II genoemd) niet. ACE zet Ang I om in Ang II en breekt bradykinine af. Aangezien er geen effect is op ACE en geen potentiëring van bradykinine of substance P, zullen angiotensine II-antagonisten waarschijnlijk geen hoest veroorzaken. In klinische studies waarin valsartan werd vergeleken met een ACE-remmer, was de incidentie van droge hoest significant ( $p < 0,05$ ) lager bij patiënten die werden behandeld met valsartan dan bij patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer (2,6% versus 7,9%). In een klinische studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest

op behandeling met ACE-remmers vertoonde 19,5% van de patiënten die valsartan kregen, en 19,0% van de patiënten die een thiazidediureticum kregen een hoest, tegenover 68,5% van de patiënten die werden behandeld met een ACE-remmer ( $p < 0,05$ ).

#### Hypertensie (enkel 80 mg, 160 mg en 320 mg)

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

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 bloeddrukverlagend effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde toediening is het bloeddrukverlagend 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 een significante extra bloeddrukverlaging bereikt.

Plotselinge stopzetting van valsartan 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 micro-albuminurie (valsartan: 58  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; amlodipine: 55,4  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), met een normale of hoge bloeddruk en bij wie de nierfunctie is behouden (creatininewaarde in bloed  $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$ ). Na 24 weken was de UAE bij behandeling met valsartan met 42% (-24,2  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% BI: -40,4 tot -19,1) gereduceerd ( $p < 0,001$ ) en bij behandeling met amlodipine met ongeveer 3% (-1,7  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 95% BI: -5,6 tot 14,9), ondanks vergelijkbare percentages daling van de bloeddruk in beide groepen.

In het DROP-onderzoek (Valsartan Sandoz 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  $\mu\text{g}/\text{min}$ ; 20-700  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) en bij wie de nierfunctie is behouden (gemiddelde serumcreatinine = 80  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ). 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 (enkel 40 mg, 80 mg en 160 mg)

De VALIANT-studie (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) was een gerandomiseerde, gecontroleerde, multinationale, dubbelblinde studie bij 14703 patiënten met een acuut myocardinfarct en tekenen, symptomen of radiologische tekenen van congestief hartfalen en/of aanwijzingen van systolische linkerventrikeldisfunctie (met een ejectionfractie  $\leq 40\%$  bij radionuclidenventriculografie of  $\leq 35\%$  bij echocardiografie of contrastventriculografie). De patiënten werden binnen 12 uur tot 10 dagen na het begin van de symptomen van het myocardinfarct gerandomiseerd naar valsartan, captopril of een combinatie van beide. De behandeling duurde gemiddeld twee jaar. Het primaire eindpunt was de totale mortaliteit.

Valsartan verlaagde de totale mortaliteit na het myocardinfarct even goed als captopril. De totale mortaliteit was vergelijkbaar met valsartan (19,9%), captopril (19,5%) en valsartan + captopril (19,3%). De combinatie van valsartan en captopril had geen extra effect in

vergelijking met captopril alleen. Er was geen verschil in de totale mortaliteit tussen valsartan en captopril naargelang van de leeftijd, het geslacht, het ras, de initiële behandeling en de onderliggende ziekte. Valsartan verlengde ook de tijd tot en de incidentie van cardiovasculaire mortaliteit, ziekenhuisopname wegens hartfalen, recidiefmyocardinfarct, gereanimeerde hartstilstand en niet-fataal CVA (samengesteld secundair eindpunt).

Het veiligheidsprofiel van valsartan was consistent met het klinische verloop van de patiënten die na een myocardinfarct werden behandeld. Wat de nierfunctie betreft, werd een verdubbeling van het serumcreatinine waargenomen bij 4,2% van de met valsartan behandelde patiënten, 4,8% van de patiënten die werden behandeld met valsartan + captopril, en 3,4% van de met captopril behandelde patiënten. Het aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens verschillende vormen van renale disfunctie, was 1,1% in de valsartangroep, 1,3% bij de patiënten die werden behandeld met valsartan + captopril, en 0,8% in de captoprilgroep. Bij de evaluatie van postinfarctpatiënten moet de nierfunctie worden gemeten. Er was geen verschil in de totale mortaliteit, de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit als bètablokkers werden toegediend samen met de combinatie valsartan + captopril, valsartan alleen of captopril alleen. De mortaliteit was lager bij de patiënten die werden behandeld met een bètablokker, ongeacht de behandeling, wat erop wijst dat de gunstige effecten van bètablokkers in die populatie in die studie gehandhaafd bleven.

#### Hartfalen (enkel 40 mg, 80 mg en 160 mg)

Val-HeFT was een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multinationale klinische studie van het effect van valsartan op de morbiditeit en de mortaliteit bij 5010 patiënten met hartfalen NYHA-klasse II (62%), III (36%) of IV (2%), een LVEF < 40% en een interne diastolische diameter van het linkerventrikel (LVIDD) > 2,9 cm/m<sup>2</sup> die de gebruikelijke behandeling kregen. De initiële behandeling bestond uit ACE-remmers (93%), diuretica (86%), digoxine (67%) en bètablokkers (36%). De gemiddelde duur van de follow-up was bijna twee jaar. De gemiddelde dosering van valsartan in de Val-HeFT-studie was 254 mg per dag. De studie had twee primaire eindpunten: de totale mortaliteit (tijd tot overlijden) en een samengesteld eindpunt van mortaliteit en morbiditeit door hartfalen (tijd tot eerste morbide evenement) gedefinieerd als overlijden, plotselinge dood met reanimatie, ziekenhuisopname wegens hartfalen of toediening van intraveneuze inotrope farmaca of vasodilatoren gedurende vier uur of meer zonder ziekenhuisopname.

De totale mortaliteit was vergelijkbaar ( $p=NS$ ) in de valsartan- (19,7%) en de placebogroep (19,4%). Het primaire effect was een daling van het risico voor de tijd tot de eerste ziekenhuisopname wegens hartfalen met 27,5% (95% BI: 17 tot 37%) (13,9% vs. 18,5%). Bij de patiënten die een drievoudige combinatie kregen van een ACE-remmer, een bètablokker en valsartan, waren de resultaten beter in de placebogroep (samengesteld eindpunt van mortaliteit en morbiditeit 21,9% in de placebogroep vs. 25,4% in de valsartangroep).

In een subgroep van patiënten die geen ACE-remmer kregen ( $n=366$ ), verminderde de morbiditeit het sterkst. In die subgroep daalde de totale mortaliteit met valsartan in vergelijking met de placebo significant met 33% (95% BI: -6% tot 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) en daalde het samengestelde eindpunt van mortaliteit en morbiditeit significant met 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Bij patiënten die een ACE-remmer kregen zonder een bètablokker, was de totale mortaliteit vergelijkbaar ( $p=NS$ ) met valsartan (21,8%) en met de placebo (22,5%). Het samengestelde eindpunt van mortaliteit en morbiditeit daalde significant met 18,3% (95% BI: 8% tot 28%) met valsartan in vergelijking met de placebo (31,0% vs. 36,3%).

In de totale Val-HeFT-populatie vertoonden de patiënten die werden behandeld met valsartan een significante verbetering van de NYHA-klasse en de tekenen en symptomen van hartfalen, zoals dyspneu, vermoeidheid, oedeem en reutels in vergelijking met de placebo. De patiënten die met valsartan werden behandeld, vertoonden een betere levenskwaliteit zoals werd aangetoond door de verandering van de Minnesota Living with Heart failure Quality of Life score tussen het begin en het einde van de studie in vergelijking met de placebo. De ejectiefractie in de valsartangroep steeg significant en de LVIDD verminderde significant

tussen het begin en het einde van de studie in vergelijking met de placebo.

### Pediatische patiënten

#### Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan is bestudeerd in vier gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies en één open-label studie met 711 pediatische patiënten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar en met 165 pediatische 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 pediatische patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar met hypertensie, kregen patiënten die minder dan 35 kg wogen, dagelijks tabletten toegediend met 10, 40 of 80 mg valsartan (laag, middel en hoge doses), en patiënten, die 35 kg of meer wogen, kregen dagelijks tabletten toegediend met 20, 80 en 160 mg valsartan (laag, middel en hoge doses). Na twee weken verlaagde valsartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk op een dosisafhankelijke manier. Over het geheel, verminderden de drie dosisniveaus van valsartan (laag, middel en hoog) de systolische bloeddruk significant met respectievelijk 8, 10 en 12 mmHg ten opzichte van de beginwaarde.

Patiënten werden opnieuw gerandomiseerd, waarbij ze dezelfde dosis valsartan toegediend bleven krijgen of werden overgezet op placebo. Bij de patiënten die de middel of hoge dosis valsartan toegediend bleven krijgen, was de systolische bloeddruk tijdens de dalperiode -4 en -7 mmHg lager dan bij patiënten placebo kregen toegediend. De systolische bloeddruk in de dalperiode bij patiënten die de lage dosis valsartan toegediend kregen, was te vergelijken met die bij patiënten die placebo kregen toegediend. Het dosisafhankelijke bloeddrukverlagende effect van valsartan was, in het algemeen, overeenkomstig bij alle demografische subgroepen.

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

In een derde open-label klinische studie met 150 pediatische patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 tot 17 jaar, kregen in aanmerking komende patiënten (systolische BD  $\geq 95$ e percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte) valsartan gedurende 18 maanden om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen. Van de 150 patiënten die aan deze studie deelnamen, kregen 41 patiënten ook een gelijktijdige antihypertensieve behandeling. Patiënten kregen doses toegediend op basis van hun gewichtscategorieën voor initiële en onderhoudsdoses. Patiënten van  $> 18$  tot  $< 35$  kg,  $\geq 35$  tot  $< 80$  kg en  $\geq 80$  tot  $< 160$  kg kregen respectievelijk 40 mg, 80 mg en 160 mg, en de doses werden na één week getitreerd naar respectievelijk 80 mg, 160 mg en 320 mg. De ene helft van de ingeschreven patiënten (50,0%, n=75) had CKD, waarbij 29,3% (44) van de patiënten CKD stadium 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) had. De gemiddelde daling in systolische bloeddruk bedroeg 14,9 mmHg bij alle patiënten (baseline 133,5 mmHg), 18,4 mmHg bij patiënten met CKD (baseline 131,9 mmHg) en 11,5 mmHg bij patiënten zonder CKD (baseline 135,1 mmHg).

Het percentage patiënten dat algemene bloeddrukcontrole bereikte (zowel systolische als diastolische BD < 95e percentiel) was enigszins hoger in de CKD-groep (79,5%) in vergelijking met de niet-CKD-groep (72,2%).

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

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

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

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

Twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alleen en in combinatie met Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hebben het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorblokker bestudeerd.

ONTARGET was een studie uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of diabetes mellitus type 2, die gepaard gingen met bewijzen van schade aan de eindorganen. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

Deze studies lieten geen significant voordelige werking zien op de nieren en/of het cardiovasculaire resultaat en de mortaliteit, maar er werd wel een verhoogd risico op hyperkaliëmie, op acute nierproblemen en/of op hypotensie vastgesteld. Gezien de gelijkaardige farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten eveneens relevant voor de andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers mogen daarom niet concomitant worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial bij Diabetes Type 2 Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie bedoeld om na te gaan of het voordelen had om aliskiren toe te voegen aan een standaardtherapie van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorblokker bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een chronische nieraandoening, een cardiovasculaire aandoening of beide. De studie werd vroegtijdig stopgezet omwille van het verhoogde risico op bijwerkingen. Er werden numeriek zowel meer cardiovasculaire overlijdens als beroertes vastgesteld in de aliskirengroep vergeleken met de placebogroep en bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie; hypotensie en renale disfunctie) werden vaker gerapporteerd in de aliskirengroep dan in de placebogroep.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie:

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

nuchtere als de nuchtere groep. De daling van de AUC leidt evenwel niet tot een klinisch significante vermindering van het therapeutische effect. Valsartan kan dus worden gegeven met of zonder voedsel.

#### Distributie:

Het distributievolume van valsartan in evenwichtstoestand na intraveneuze toediening is ongeveer 17 liter. Dat wijst erop dat valsartan niet in sterke mate over de weefsels wordt verspreid. Valsartan wordt sterk aan serumproteïnen gebonden (94–97%), vooral aan serumalbumine.

#### Biotransformatie:

Valsartan wordt niet in sterke mate omgezet aangezien slechts ongeveer 20% van de dosis teruggevonden wordt als metabolieten. In het plasma werd een hydroxymetabool in lage concentraties teruggevonden (minder dan 10% van de AUC van valsartan). Die metabool is farmacologisch inactief.

#### Eliminatie:

Valsartan vertoont een multi-exponentiële eliminatiekinetiek ( $t_{1/2\alpha} < 1$  uur en  $t_{1/2\beta}$  ongeveer 9 uur). Valsartan wordt vooral geëlimineerd door biliaire excretie in de feces (ongeveer 83% van de dosis) en renaal in de urine (ongeveer 13% van de dosis), hoofdzakelijk als onveranderde werkzame stof. Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/uur en de renale klaring 0,62 l/uur (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan is 6 uur.

#### Bij patiënten met hartfalen (enkel 40 mg, 80 mg en 160 mg)

De gemiddelde tijd nodig om de piekconcentratie te bereiken en de eliminatiehalfwaardetijd van valsartan bij patiënten met hartfalen zijn vergelijkbaar met wat wordt gezien bij gezonde vrijwilligers. De AUC en de  $C_{\max}$  van valsartan zijn bijna evenredig met de dosering binnen de klinische doseringsvork (40 tot 160 mg tweemaal per dag). De gemiddelde accumulatiefactor is ongeveer 1,7. De ogenschijnlijke klaring van valsartan na orale toediening is ongeveer 4,5 l/uur. De leeftijd heeft geen effect op de ogenschijnlijke klaring bij hartfalen.

#### Speciale populaties

##### Ouderen

Er werd een iets hogere systemische blootstelling aan valsartan waargenomen bij sommige ouderen dan bij jonge proefpersonen; maar dat bleek niet klinisch significant te zijn.

##### Verminderde nierfunctie

Zoals te verwachten was van een verbinding waarvan de renale klaring slechts ongeveer 30% van de totale plasmaklaring uitmaakt, werd er geen correlatie gevonden tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan. Een aanpassing van de dosering is dan ook niet vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $> 10$  ml/min). Er is nog geen ervaring met het veilige gebruik bij patiënten met een creatinineklaring  $< 10$  ml/min en dialysepatiënten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij die patiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Valsartan is sterk gebonden aan plasmaproteïnen en wordt waarschijnlijk niet verwijderd door dialyse.

##### Leverinsufficiëntie

Ongeveer 70% van de toegediende dosis wordt in de gal geëlimineerd, vooral in onveranderde vorm. Valsartan ondergaat geen noemenswaardige biotransformatie. Een verdubbeling van de blootstelling (AUC) werd waargenomen bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde proefpersonen. Er werd echter geen correlatie waargenomen

tussen de plasmaconcentratie van valsartan en de mate van leverdisfunctie. Valsartan Sandoz werd niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverdisfunctie (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

#### Pediatrische populatie

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 pediatriche patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatriche dialyse patiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aanbevolen voor deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatriche patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min is niet nodig. De nierfunctie en de serum kalium spiegel dienen scherp gecontroleerd (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 en carcinogeen potentieel.

Bij ratten resulteerde toediening van doseringen die toxisch waren voor de moederdieren (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van de dracht en de lactatie in een lagere overleving, een lagere gewichtstoename en een tragere ontwikkeling (loslating van de oorschelp en openingen van het oorkanaal) bij de jongen (zie rubriek 4.6). Die doseringen bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18-maal de maximale aanbevolen humane dosering uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup> (bij de berekeningen is uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag bij een patiënt van 60 kg).

In preklinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten hoge doseringen van valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een daling van de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet) en veranderingen van de renale hemodynamiek (lichte stijging van het plasma-ureumgehalte en hyperplasie en basofilie van de niertubuli bij de mannetjesratten). Die doseringen bij ratten (200 en 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6- en 18-maal de maximale aanbevolen humane dosering uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup> (bij de berekeningen is uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag bij een patiënt van 60 kg).

Bij toediening van soortgelijke doses aan marmosets waren de veranderingen vergelijkbaar, maar ernstiger, vooral in de nieren, waar de veranderingen evolueerden tot een nefropathie met stijging van het ureum- en het creatininegehalte.

Bij beide diersoorten werd ook een hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen gezien. Alle veranderingen werden toegeschreven aan de farmacologische werking van valsartan, dat een langdurige hypotensie veroorzaakt, vooral bij marmosets. Bij toediening van therapeutische doseringen van valsartan bij de mens blijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen niet relevant te zijn.

#### Pediatriche patiënten

Dagelijkse orale toediening van valsartan in doseringen zo laag als 1 mg/kg/dag (circa 10 tot 35% van de maximum aanbevolen pediatriche dosis van 4 mg/kg/dag gebaseerd op systemische blootstelling) aan neonatale/jeuugdige ratten (van dag 7 tot dag 70 na geboorte) leidde tot aanhoudende irreversibele nierschade. Deze hierboven vermeldde effecten vertegenwoordigen een verwachte overdreven farmacologisch effect van ACE-remmers en type 1 angiotensine-II-antagonisten; dergelijke effecten worden gezien als ratten gedurende de eerste 13 dagen van hun leven worden behandeld. Deze periode komt overeen met 36 weken zwangerschap bij de mens, welke sporadisch tot 44 weken na bevruchting bij de mens kan

worden verlengd. De jeugdige ratten in de valsartanstudie werden tot op dag 70 gedoseerd, en effecten op de volgroeïing van de nier (4 tot 6 weken na geboorte) kunnen niet uitgesloten worden. Functionele volgroeïing van de nier is een doorlopend proces gedurende het eerste levensjaar van de mens. Daarom kan een klinische relevantie bij kinderen jonger dan 1 jaar 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**

#### Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Siliciumdioxide, watervrij colloïdaal  
Magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

##### [80 mg:]

Hypromellose  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 8000  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)

##### [160 mg:]

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

##### [320 mg:]

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

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

vocht.

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

Valsartan Sandoz 80 mg/160 mg filmomhulde tabletten:

PVC/PVDC blisterverpakkingen

PVC /PE/PVDC blisterverpakkingen

PA/AL/PVC blisterverpakkingen

Alle blisterverpakkingen bevatten aan de onderkant een aluminium folie met hitteverzegeling (vinyl/acryl).

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

Valsartan Sandoz 320 mg filmomhulde tabletten

PVC/PVDC blisterverpakkingen

PA/AL/PVC blisterverpakkingen

Alle blisterverpakkingen bevatten aan de onderkant een aluminium folie met hitteverzegeling (vinyl/acryl).

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

Valsartan Sandoz (80 mg – PVC/PVDC blisterverpakking): BE375313  
Valsartan Sandoz (160 mg – PVC/PVDC blisterverpakking): BE375347  
Valsartan Sandoz (320 mg – PVC/PVDC blisterverpakking): BE375365  
Valsartan Sandoz (80 mg – PVC/PE/PVDC blisterverpakking): BE375295  
Valsartan Sandoz (160 mg – PVC/PE/PVDC blisterverpakking): BE375322  
Valsartan Sandoz (80 mg – PA/AL/PVC blisterverpakking): BE375304  
Valsartan Sandoz (160 mg – PA/AL/PVC blisterverpakking): BE375331  
Valsartan Sandoz (320 mg – PA/AL/PVC blisterverpakking): BE375356

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

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2010  
Datum van laatste verlenging: 28 september 2016

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

Datum van herziening van de tekst: 01/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2025