

---

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diovan 3 mg/ml drank

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml oplossing bevat 3 mg valsartan.

Hulpstoffen:

Elke ml oplossing bevat 0,3 g sucrose, 1,62 mg methylparahydroxybenzoaat (E218) en 5 mg poloxamer (188).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Drank

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Therapeutische indicaties**

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

**4.2 Dosering en wijze van toediening***Dosering**Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar*

Voor kinderen die geen tabletten kunnen doorslikken, wordt het gebruik van Diovan drank tot 80 mg valsartan (overeenkomend met 27 ml) aanbevolen. De systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van valsartan is bij de oplossing hoger dan bij de tabletten.

De startdosis voor de Diovan drank bedraagt 20 mg (overeenkomend met 7 ml van de oplossing) eenmaal daags voor kinderen die minder dan 35 kg wegen en 40 mg (overeenkomend met 13 ml van de oplossing) eenmaal daags voor kinderen die 35 kg of meer wegen. De dosis moet worden aangepast op basis van de respons van de bloeddruk, tot een maximale dosis van 80 mg valsartan (overeenkomend met 27 ml van de oplossing).

Het wordt niet aanbevolen om van Diovan tabletten naar Diovan drank over te schakelen tenzij dit klinisch nodig is omdat er onvoldoende informatie beschikbaar is over een geschikte dosis wanneer wordt overgeschakeld tussen de twee vormen. Indirecte vergelijking suggereert dat de biologische beschikbaarheid van valsartan bij de drank ongeveer 2-maal hoger is dan bij de tabletten.

Als omschakeling van Diovan tabletten naar Diovan drank om klinische redenen noodzakelijk is, moet de valsartan dosis worden aangepast zoals hieronder in de tabel wordt beschreven en moet de bloeddruk nauwkeurig worden gevolgd. De dosis moet getitreerd worden afhankelijk van de bloeddruk en tolerantie.

Tabletten	Drank	Volume om in te nemen
Valsartan dosis	Valsartan dosis bij overschakeling	
40 mg	20 mg	7 ml
80 mg	40 mg	13 ml
160 mg	80 mg	27 ml
320 mg	Door het grote volume van oplossing dat nodig zou zijn wordt het gebruik van de oplossing niet aan bevolen	Niet van toepassing

Als omschakeling van Diovan drank naar Diovan tabletten om klinische redenen noodzakelijk is, moet dezelfde aanvangsdosis in milligram worden toegediend. Vervolgens moet regelmatig de bloeddruk worden gevolgd terwijl men rekening houdt met de mogelijkheid van onderdosering en moet verder worden getitreerd gebaseerd op de respons van de bloeddruk en tolerantie.

#### Kinderen jonger dan 6 jaar

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

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

Gebruik bij pediatrie patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrie dialyse patiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan bij deze patiënten niet aanbevolen. Een dosisaanpassing voor pediatrie patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min is niet nodig. De nierfunctie en het serumkalium moeten nauwkeurig worden gevolgd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

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

#### Pediatrie hartfalen en recent myocardinfarct

Diovan 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

Diovan kan onafhankelijk van een maaltijd worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis, biliaire cirrose en cholestase.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4. en 4.6).

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

#### Hyperkaliëmie

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

#### Nierfunctiestoornis

Er is momenteel geen ervaring met het veilig gebruik bij patiënten met een creatinineklaring van < 10 ml/min en bij patiënten die worden gedialyseerd, daarom moet valsartan bij deze patiënten met

voorzichtigheid worden gebruikt. Een dosisaanpassing voor patiënten met een creatinineklaring van > 10 ml/min is niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### Leverfunctiestoornis

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

#### Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

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

#### Stenose van de arteria renalis

Bij patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of met een stenose bij slechts één functionele nier, is niet bekend of het gebruik van Diovan veilig is.

Kortdurende toediening van Diovan aan twaalf patiënten met renovasculaire hypertensie, wat werd veroorzaakt door een unilaterale nierarteriestenose, veroorzaakte geen significante verschillen in de renale hemodynamiek, in het serumcreatinine of in de ureumwaarde in bloed. Andere middelen die het renine-angiotensinesysteem beïnvloeden, kunnen echter bij patiënten met unilaterale renale arteriestenose de ureumwaarde in bloed en de creatinewaarde in serum verhogen. Daarom wordt het bewaken van de nierfunctie aanbevolen wanneer patiënten met valsartan worden behandeld.

#### Niertransplantatie

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

#### Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet met Diovan 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).

#### Diabetes

Diovan drank bevat 0,3 g sucrose per milliliter. Hier moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus.

#### Erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen Diovan drank niet in te nemen, aangezien deze sucrose bevat.

#### Methylparahydroxybenzoesuur

Diovan drank bevat methylparahydroxybenzoesuur dat allergische reacties (mogelijk vertraagd) kan veroorzaken.

Diovan drank bevat poloxamer (188) dat een zachtere ontlasting kan veroorzaken.

#### 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).

#### Andere aandoeningen die het renine-angiotensinesysteem stimuleren

Bij patiënten bij wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de activiteit van het renine-angiotensinesysteem (bijvoorbeeld bij patiënten met ernstig congestief hartfalen), wordt de behandeling met angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers) geassocieerd met oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen en/of overlijden. Aangezien valsartan een angiotensine-II-antagonist is, kan niet worden uitgesloten dat het gebruik van Diovan gepaard kan gaan met een vermindering van de nierfunctie.

#### Pediatrische patiënten

##### Verandering van farmaceutische vorm

Diovan drank is niet bio-equivalent aan de tabletvorm en patiënten mogen niet overschakelen tenzij dit klinisch noodzakelijk is. Zie rubriek 4.2 voor dosisaanbeveling in dit geval.

##### Nierfunctiestoornis

Gebruik bij pediatrische patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrische dialysepatiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aan bevolen bij 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 het serumkalium moeten nauwkeurig gevolgd worden tijdens de behandeling met valsartan. Dit is vooral van toepassing wanneer valsartan wordt toegediend wanneer er andere aandoeningen zijn (koorts, dehydratie) die de nierfunctie verstoren.

##### Leverfunctiestoornis

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

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

#### Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

##### *Lithium*

Bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers zijn een reversibele verhoging van lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld. Gezien het ontbreken van ervaring met het gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, dan wordt een zorgvuldige bewaking van de lithiumwaarden in serum aanbevolen.

*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.

### *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 'Preklinische veiligheidsgegevens'.

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 Diovan niet aanbevolen en gaat de voorkeur uit naar andere behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de lactatieperiode beter is vastgesteld, met name bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of te vroeg geboren baby.

### Vruchtbaarheid

Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de voortplanting van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m<sup>2</sup> (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

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

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

De bijwerkingen zijn in volgorde van frequentie gerangschikt, de meest voorkomende bijwerkingen eerst, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), met inbegrip van melding van geïsoleerde gevallen. Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Voor alle bijwerkingen die zijn gemeld vanuit post-marketing ervaring en laboratoriumbevindingen is het niet mogelijk om een bijwerkingenfrequentie te bepalen en daarom is bij deze bijwerkingen bij frequentie 'niet bekend' vermeld.

- Hypertensie

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

Pediatrische patiënten

Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies met 561 patiënten van 6 tot 18 jaar. Met de uitzondering van enkele gastro-intestinale aandoeningen (zoals buikpijn, misselijkheid, 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 Diovan 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 levertransaminasen gemeld. Deze gevallen traden op in een populatie die significante comorbiditeiten vertoonde. Een relationeel verband met Diovan is niet vastgesteld. In een tweede gerandomiseerde studie met 75 kinderen in de leeftijd van 1 tot 6 jaar werden geen significante verhogingen van levertransaminasen 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 in gecontroleerd klinisch onderzoek wordt gezien bij volwassen patiënten met post-myocardinfarct en/of hartfalen wijkt af van het totale veiligheidsprofiel dat bij hypertensieve volwassen patiënten wordt gezien. Dit kan samenhangen met de onderliggende ziekte van de patiënt. De bijwerkingen die bij patiënten met post-myocardinfarct en/of hartfalen optraden, worden hieronder vermeld:

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

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheid inclusief serumziekte
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Soms	Hyperkaliëmie
Niet bekend	Stijging van de kaliumspiegel in serum
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid, posturele 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>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Soms	Misselijkheid, diarree
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend	Verhoging van de leverfunctiewaarden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms	Angioedeem
Niet bekend	Uitslag, pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Niet bekend	Myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	

Vaak	Lever- en nierfunctiestoornis
Soms	Acuut nierfalen, verhoging van de creatinewaarde in serum
Niet bekend	Stijging van de ureumwaarde in bloed
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Asthenie, vermoeidheid

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Overdosering met Diovan 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 ( $P < 0,05$ ).

### Gebruik bij volwassenen

Toediening van Diovan 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 Diovan 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 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.

#### Hypertensie (pediatrische populatie)

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 genomen 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 die placebo kregen toegediend. De systolische bloeddruk in de dalperiode bij patiënten die de lage dosis valsartan toegediend kregen, was te vergelijken met die bij patiënten die placebo kregen toegediend. Het dosisafhankelijke bloeddrukverlagende effect van valsartan was, in het algemeen, overeenkomstig bij alle demografische subgroepen.

In een andere klinische studie, met 300 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar met hypertensie, werden daarvoor in aanmerking komende patiënten gerandomiseerd, waarbij ze gedurende 12 weken valsartan of enalapril toegediend kregen. Kinderen met een gewicht tussen  $\geq 18$  kg en  $< 35$  kg kregen 80 mg valsartan of 10 mg enalapril toegediend; kinderen met een gewicht tussen de  $\geq 35$  kg en  $< 80$  kg kregen 160 mg valsartan of 20 mg enalapril toegediend; kinderen met een gewicht  $\geq 80$  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.

#### 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 Diovan in te dienen voor de gehele onderverdeling van pediatrische patiënten bij hartfalen en hartfalen na recent myocardinfarct. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie:

Na orale toediening van alleen valsartan worden binnen 2 tot 4 uur 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. 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.

### Excretie:

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

### Speciale populaties

#### Nierfunctiestoornis

Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring > 10 ml/min) is dosisaanpassing daarom niet nodig. Omdat er geen ervaring is opgedaan met een veilig gebruik bij patiënten met een

creatinineklaring < 10 ml/min en bij patiënten die worden gedialyseerd, is bij gebruik van valsartan bij deze patiënten voorzichtigheid geboden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Valsartan wordt in hoge mate aan plasma-eiwitten gebonden en wordt waarschijnlijk niet door dialyse geëlimineerd.

#### Leverfunctiestoornis

Ongeveer 70% van de geabsorbeerde dosis wordt in de gal geëlimineerd, hoofdzakelijk in ongewijzigde vorm. Valsartan ondergaat geen noemenswaardige biotransformatie. Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis werd een verdubbeling van de blootstelling AUC) werd waargenomen in vergelijking met die bij gezonde proefpersonen. Er is echter geen correlatie waargenomen tussen de valsartanconcentraties in plasma en de ernst van de leverfunctiestoornis. Diovan is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

#### Pediatische patiënten

Uit een studie met 26 pediatische patiënten met hypertensie (in de leeftijd van 1 tot 16 jaar) die een enkele dosis valsartan dronk (gemiddeld 0.9 tot 2.0 mg/kg, met 80 mg als maximumdosis) toegediend kregen, bleek dat de valsartan-klaring (in liter/uur/kg) vergelijkbaar was over de leeftijdsgroep van 1 tot 16 jaar en gelijk aan de klaring bij volwassenen, na toediening van dezelfde formulering.

#### Nierfunctiestoornis

Gebruik bij pediatische patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatische dialysepatiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aanbevolen bij deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatische patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min is niet nodig. De nierfunctie en het serumkalium moeten nauwkeurig worden gevolgd (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  $\text{mg/m}^2$  (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een reductie van de rode bloedcelparameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet) en tekenen van veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogde ureumwaarde in plasma en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjesratten). Deze doses bij ratten (200 tot 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van  $\text{mg/m}^2$  (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg). Bij ouistiti's (een apensoort) waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier waar de veranderingen tot nefropathie met een verhoogde ureum- en 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.

#### Pediatische patiënten

Dagelijkse orale toediening van valsartan in doseringen zo laag als 1 mg/kg/dag (circa 10 tot 35% van de maximum aanbevolen pediatische dosis van 4 mg/kg/dag gebaseerd op systemische blootstelling) aan neonatale/jeugdige ratten (van dag 7 tot dag 70 na geboorte) leidde tot aanhoudende irreversibele nierschade. Deze hierboven vermeldde effecten vertegenwoordigen een verwachte overdreven

farmacologisch effect van ACE-remmers en type 1 angiotensine-II-antagonisten; dergelijke effecten worden gezien als ratten gedurende de eerste 13 dagen van hun leven worden behandeld. Deze periode komt overeen met 36 weken zwangerschap bij de mens, welke sporadisch tot 44 weken na bevruchting bij de mens kan worden verlengd. De jeugdige ratten in de valsartanstudie werden tot op dag 70 gedoseerd, en effecten op de volgroeïing van de nier (4 tot 6 weken na geboorte) kunnen niet uitgesloten worden. Functionele volgroeïing van de nier is een doorlopend proces gedurende het eerste levensjaar van de mens. Daarom kan een klinische relevantie bij kinderen jonger dan 1 jaar 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**

Sucrose  
Methylparahydroxybenzoaat (E218)  
Kaliumsorbaat  
Poloxamer (188)  
Watervrij citroenzuur  
Natriumcitraat  
Kunstmatige bosbessensmaak (538926 C)  
Propyleenglycol (E1520)  
Natriumhydroxide  
Zoutzuur  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

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

Bewaren beneden 30°C.  
Na opening kan de fles maximaal 3 maanden bij een temperatuur beneden 30°C worden bewaard.

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

Geelbruine type III glazen fles van 180 ml met een witte kindveilige polypropyleen dop, inclusief een polyethyleen afdichtingsschijf en een gele veiligheidsring; bovendien bevat de verpakking één toedieningskit met één orale polypropyleen doseerspuit van 5 ml, één flesadapter en één polypropyleen doseerbeker van 30 ml.  
Verpakkingsgrootte: 1 fles met 160 ml drank.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Novartis Pharma B.V.  
Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem

Telefoon: 026 - 37 82 111  
E-mail: mid.phnlar@novartis.com

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

RVG 107481

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

Eerste verlening van de vergunning: 10 mei 2010.

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