
Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diovane 3 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 3 mg valsartan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 0,3 g sucrose, 1,22 mg methylparahydroxybenzoaat (E218), 5 mg poloxamer (188), 0,99 mg propyleenglycol (E1520) en 3,72 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot jonger dan 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor kinderen en adolescenten die geen tabletten kunnen doorslikken, wordt het gebruik van Diovine drank aanbevolen. De systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van valsartan zijn ongeveer een factor 1,7 respectievelijk 2,2 hoger bij gebruik van de oplossing in vergelijking met de tabletten.

Kinderen in de leeftijd van 1 tot jonger dan 6 jaar

De gebruikelijke startdosis is 1 mg/kg eenmaal daags. In onderstaande tabel wordt het volume Diovine drank dat correspondeert met enkele geselecteerde doses weergegeven.

Gewicht van het kind	Valsartan-dosis (voor de gebruikelijke startdosis van 1 mg/kg)	Volume van de Diovine drank
10 kg	10 mg	3,5 ml
15 kg	15 mg	5,0 ml
20 kg	20 mg	6,5 ml
25 kg	25 mg	8,5 ml
30 kg	30 mg	10 ml

Een hogere startdosis van 2 mg/kg kan in bepaalde geselecteerde gevallen worden overwogen indien een snellere verlaging van de bloeddruk vereist is. De dosis dient op basis van de bloeddrukrespons en verdraagbaarheid te worden aangepast tot een maximale dosis van 4 mg/kg eenmaal daags. Er is geen onderzoek verricht naar doses hoger dan 4 mg/kg bij kinderen van 1 tot jonger dan 6 jaar.

Bij het bereiken van de leeftijd van zes jaar wordt overgang naar de dosering voor kinderen van 6-17 jaar aanbevolen. Sommige kinderen kunnen echter een hogere valsartan-dosis krijgen dan de hoogste aanbevolen dosis voor kinderen van 6-17 jaar. Indien deze dosis goed wordt verdragen, kan de dosis mogelijk worden voortgezet onder nauwgezette controle van de bloeddruk en verdraagbaarheid.

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar

Voor kinderen en adolescenten die geen tabletten kunnen doorslikken, wordt het gebruik van de orale oplossing van Diovine aanbevolen. De systemische blootstelling en de piekplasmaconcentraties van valsartan zijn ongeveer 1,7 tot 2,2 keer hoger bij gebruik van de oplossing vergeleken met de tabletten.

De aanvankelijke dosis voor de orale oplossing van Diovine is 20 mg (wat overeenstemt met 7 ml van de oplossing) eenmaal per dag voor kinderen en adolescenten die minder dan 35 kilo wegen en 40 mg (wat overeenkomt met 13 ml van de oplossing) eenmaal per dag voor hen die 35 kilo of meer wegen. De dosis moet worden aangepast op basis van de bloeddrukrespons tot een maximumdosis van 40 mg valsartan eenmaal per dag (wat overeenstemt met 13 ml van de oplossing) voor kinderen en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kilo en 80 mg valsartan (wat overeenstemt met 27 ml van de oplossing) voor kinderen en adolescenten die 35 kilo of meer wegen. Voor kinderen die al vóór de leeftijd van zes jaar met valsartan zijn gestart, raadpleeg de dosering onder 'Kinderen in de leeftijd van 1 tot jonger dan 6 jaar'.

Switchen tussen tabletten van Diovine en de orale oplossing van Diovine

Het wordt niet aanbevolen om van Diovine tabletten naar Diovine drank over te schakelen tenzij dit klinisch nodig is.

Als omschakeling van Diovine tabletten naar Diovine 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	
Valsartan dosis	Valsartan dosis bij overschakeling	Volume om in te nemen
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 aanbevolen	Niet van toepassing

Als omschakeling van Diovine drank naar Diovine 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.

Diovine tabletten zijn niet geschikt voor kinderen in de leeftijd van 1 tot en met 5 jaar en voor hen die moeite hebben met het doorslikken van de tabletten.

Kinderen jonger dan 1 jaar

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

Gebruik bij pediatrische patiënten met nierfunctiestoornis in de leeftijd van 1 tot jonger dan 18 jaar

Gebruik bij pediatrische patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrische dialyse patiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan bij deze patiënten niet aanbevolen. Een dosisaanpassing voor pediatrische 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 pediatrische patiënten met leverfunctiestoornis in de leeftijd van 1 tot jonger dan 18 jaar

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

Pediatrich hartfalen en recent myocardiinfarct

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

Wijze van toediening

Diovine kan onafhankelijk van een maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis, biliaire cirrose en cholestase.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4. en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Diovine met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperkaliëmie

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestasis moet Diovine 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 Diovine-therapie symptomatische hypotensie optreden. Een natrium- en/of volumedepletie moet vóór de start van de Diovine-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 Diovine veilig is.

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

Niertransplantatie

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

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet met Diovane 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

Diovane 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 Diovane drank niet in te nemen, aangezien deze sucrose bevat.

Methylparahydroxybenzoesaat

Diovane drank bevat methylparahydroxybenzoesaat dat allergische reacties (mogelijk vertraagd) kan veroorzaken.

Poloxamer

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

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 3,72 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,19 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden gestart met het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIA's). Tenzij voortzetting van de behandeling met AIIA'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 AIIA's onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Voorgeschiedenis van angio-oedeem

Angio-oedeem, inclusief zwelling van de larynx en glottis, dat obstructie en/of zwelling van het gezicht, lippen, keelholte, en/of tong veroorzaakt werd gemeld bij patiënten die met valsartan werden behandeld; sommige van deze patiënten ondervonden voordien angio-oedeem met andere geneesmiddelen zoals ACE-inhibitoren. Diovane moet onmiddellijk worden gestopt bij patiënten die angio-oedeem ontwikkelen, en Diovane mag niet opnieuw worden toegediend.

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 Diovane gepaard kan gaan met een vermindering van de nierfunctie.

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt.

Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetesische nefropathie.

Pediatrische patiënten

Verandering van farmaceutische vorm

Diovane 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 aanbevolen 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

Niet als bij volwassenen, is Diovane 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 Diovane 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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met ARBs, ACEs of aliskiren.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium

Reversibele verhogingen van de lithiumconcentraties in het serum en toxiciteit werden gerapporteerd bij concomitante toediening van lithium met angiotensine converterende enzyminhibitoren of angiotensine II receptorantagonisten, met inbegrip van Diovine. Indien de combinatie noodzakelijk is, verdient het aanbeveling de lithiumwaarden in het serum strikt op te volgen. Wanneer er ook een diureticum wordt gebruikt, kan dit waarschijnlijk het risico op lithiumtoxiciteit nog versterken.

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

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

Bij gelijktijdig gebruik is voorzichtigheid vereist

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

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

Transporters

In-vitrodata geven aan dat valsartan een substraat is van de hepatische uptake transporter OATP1B1/OATP1B3 en de hepatische efflux transporter MRP2. De klinische relevantie van deze vaststelling is nog niet bekend. Gelijktijdige toediening van inhibitoren van de uptake transporter (bv. rifampin, ciclosporin) of efflux transporter (bv. ritonavir) kan de systemische blootstelling aan valsartan versterken. Aangepaste zorg is noodzakelijk wanneer concomitante behandeling met dergelijke geneesmiddelen wordt opgestart of beëindigd.

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 Diovane 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/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn in volgorde van frequentie gerangschikt, de meest voorkomende bijwerkingen eerst, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

- **Hypertensie**

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

Pediatrische patiënten

Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies (elk gevolgd door een vervolgerperiode of -studie) en één open-label studie. Aan deze studies namen 711 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar deel met en zonder chronische nierinsufficiëntie, van wie er 560 valsartan ontvingen. 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 jonger dan 18 jaar en het profiel eerder gerapporteerd voor volwassen patiënten.

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

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 een antihypertensieve combinatietherapie met valsartan [n=77] ontvingen. Van de 560 patiënten hadden er 85 (15,2%) chronische nierinsufficiëntie (GFR op de baseline < 90 ml/min/1,73 m²). 45 (8,0%) patiënten stopten met een studie vanwege bijwerkingen. 111 (19,8%) patiënten ervoeren een medicijnbijwerking, waarbij hoofdpijn (5,4%), duizeligheid (2,3%) en hyperkaliëmie (2,3%) het vaakst voorkwamen. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie kwamen hyperkaliëmie (12,9%), hoofdpijn (7,1%), een verhoogd creatininegehalte in het bloed (5,9%) en hypotensie (4,7%) het vaakst voor als bijwerking. Bij patiënten zonder chronische nierinsufficiëntie kwamen hoofdpijn (5,1%) en duizeligheid

(2,7%) het vaakst voor als bijwerking. Bij patiënten die valsartan in combinatie met andere antihypertensieve medicijnen ontvingen werden vaker bijwerkingen waargenomen dan bij patiënten die alleen valsartan ontvingen.

Het bloeddrukverlagende effect van valsartan bij kinderen in de leeftijd van 1 tot jonger dan 6 jaar is beoordeeld in drie gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies (elk gevolgd door een vervolperiode). In de eerste studie bij 90 kinderen in de leeftijd van 1 tot jonger dan 6 jaar werden twee sterfgevallen en geïsoleerde gevallen van duidelijke verhoging van levertransaminasen waargenomen. Deze gevallen traden op in een populatie die significante comorbiditeiten vertoonde. Een relationeel verband met Diovane is niet vastgesteld. In de twee latere studies waarin 202 kinderen in de leeftijd van 1 tot jonger dan 6 jaar werden gerandomiseerd, traden geen significante verhogingen van levertransaminasen of sterfgevallen op bij de behandeling met valsartan.

In een samengevoegde analyse van de twee latere studies bij 202 kinderen met hypertensie (in de leeftijd van 1 tot jonger dan 6 jaar) ontvingen alle patiënten valsartan als monotherapie in de dubbelblinde perioden (behalve in de wachttijd waarin een placebo werd gebruikt). Van hen gingen 186 patiënten door in een vervolgstudie of een open-label periode. Van de 202 patiënten hadden er 33 (16,3%) chronische nierinsufficiëntie (GFR op de baseline < 90 ml/min). In de dubbelblinde periode zetten twee patiënten (1%) het onderzoek niet voort vanwege een bijwerking en in de open-label periode of vervolperiode zetten vier patiënten (2,1%) het onderzoek niet voort vanwege een bijwerking. In de dubbelblinde periode hadden 13 (7,0%) patiënten ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen waren braken n=3 (1,6%) en diarree n=2 (1,1%). Er was één bijwerking (diarree) in de groep met chronische nierinsufficiëntie. In de open-label periode had 5,4% van de patiënten (10/186) ten minste één bijwerking. De meest voorkomende bijwerking was verminderde eetlust, waarvan twee patiënten (1,1%) melding maakten. In zowel de dubbelblinde periode als de open-label periode werd bij één patiënt in elke periode hyperkaliëmie opgemerkt. Er waren geen gevallen van hypertensie of duizeligheid in de dubbelblinde periode of de open-label periode.

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

Het veiligheidsprofiel dat in gecontroleerd klinisch onderzoek wordt gezien bij volwassen patiënten met post-myocardinfarct en/of hartfalen wijkt af van het totale veiligheidsprofiel dat bij hypertensieve 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)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Overgevoeligheid inclusief serumziekte
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	Hyperkaliëmie
Niet bekend	Stijging van de kaliumspiegel in serum, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid, posturele duizeligheid
Soms	Syncope, hoofdpijn
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Vertigo
Hartaandoeningen	
Soms	Hartfalen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypotensie, orthostatische hypotensie
Niet bekend	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Soms	Misselijkheid, diarree
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Verhoging van de leverfunctiewaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Angioedeem
Niet bekend	Dermatitis bullosa, uitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Niet bekend	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Nierfalen en verminderde nierfunctie

Soms	Acuut nierfalen, verhoging van de creatiniewaarde in serum
Niet bekend	Stijging van de ureumwaarde in bloed
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Asthenie, vermoeidheid

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie Galileelaan 5/03 1210 Brussel Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met Diovane kan leiden tot sterke hypotensie, wat tot verminderd bewustzijn, circulatoire collaps en/of shock kan leiden.

Behandeling

De therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van het tijdstip van inname en het type en de ernst van de symptomen waarbij het stabiliseren van de circulatoire conditie van primair belang is.

Indien hypotensie optreedt dient de patiënt in een achteroverliggende positie te worden geplaatst en moet voor een correctie van het bloedvolume worden gezorgd.

Het is onwaarschijnlijk dat valsartan via hemodialyse kan worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine-II-receptorantagonist (Ang II- receptorantagonist). Het werkt selectief op het AT1-receptorsubtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De toegenomen plasmaconcentratie van angiotensine II als gevolg van AT1-receptorblokkade met valsartan kan de niet-geblokkeerde AT2-receptor stimuleren, wat het effect van de AT1-receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking aan de AT1-receptor en heeft een veel grotere affiniteit voor de AT1-receptor (ongeveer 20.000 maal) dan voor de AT2-receptor. Het is niet bekend of valsartan aan andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is, bindt of deze blokkeert.

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

vertoonde 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazidediureticum kregen toegediend hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen die met een ACE-remmer werden behandeld ($P < 0,05$).

Gebruik bij volwassenen

Toediening van Diovine 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 Diovine 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 (Diovine 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.

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

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

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

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten. ACE-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie (zie rubriek 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine-II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

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 jonger dan 18 jaar en met 165 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 6 jaar. De voornaamste onderliggende medische klachten, welke mogelijk bijdroegen aan hypertensie bij de kinderen in deze studies, waren aandoeningen van nieren en urinewegen en obesitas.

Klinische ervaring bij kinderen van 6 jaar en ouder

In een klinische studie met 261 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar met hypertensie, kregen patiënten die minder dan 35 kg wogen dagelijks tabletten toegediend met 10, 40 of 80 mg valsartan (laag, middel en hoge doses), en patiënten, die 35 kg of meer wogen, kregen dagelijks tabletten toegediend met 20, 80 en 160 mg valsartan (laag, middel en hoge doses). Na twee weken verlaagde valsartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk op een dosisafhankelijke manier. Over het geheel genomen verminderden de drie dosisiniveaus 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 tweede klinische studie, met 300 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 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 ≥ 18 kg en < 35 kg kregen 80 mg valsartan of 10 mg enalapril toegediend; kinderen met een gewicht tussen ≥ 35 kg en < 80 kg kregen 160 mg valsartan of 20 mg enalapril toegediend; kinderen met een gewicht ≥ 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 pediatrische patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 tot 17 jaar ontvingen geschikte patiënten (systolische bloeddruk $\geq 95^e$ percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte) valsartan gedurende 18 maanden ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid. Van de 150 patiënten die deelnamen aan deze studie ontvingen 41 patiënten gelijktijdig ook antihypertensieve medicatie. De patiënten ontvingen een dosering op basis van hun gewichtscategorie voor aanvangs- en onderhoudsdoseringen. Patiënten die > 18 tot < 35 kg, ≥ 35 tot < 80 kg en ≥ 80 tot < 160 kg wogen, ontvingen respectievelijk 40 mg, 80 mg en 160 mg en de doseringen werden na één week getitreerd naar respectievelijk 80 mg, 160 mg en 320 mg. De helft van de deelnemende patiënten (50,0%, $n=75$) had chronische nierinsufficiëntie, waarvan 29,3% (44) van de patiënten chronische nierinsufficiëntie stadium 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) of stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) had. De gemiddelde verlaging van de systolische bloeddruk was 14,9 mmHg bij alle patiënten (baseline 133,5 mmHg), 18,4 mmHg bij patiënten met

chronische nierinsufficiëntie (baseline 131,9 mmHg) en 11,5 mmHg bij patiënten zonder chronische nierinsufficiëntie (baseline 135,1 mmHg). Het percentage patiënten bij wie algehele controle van de bloeddruk (zowel systolische als diastolische bloeddruk < 95^e percentiel) werd bereikt, was in de groep met chronische nierinsufficiëntie (79,5%) iets hoger dan in de groep zonder chronische nierinsufficiëntie (72,2%).

Klinische ervaring bij kinderen jonger dan 6 jaar

Drie klinische studies werden uitgevoerd bij 291 patiënten in de leeftijd van 1 tot en met 5 jaar. Er werden geen kinderen jonger dan 1 jaar ingeschreven in deze studies.

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

De derde studie was een gerandomiseerde dubbelblinde studie van 6 weken ter beoordeling van de respons op de dosis valsartan bij 126 kinderen in de leeftijd van 1 tot en met 5 jaar met hypertensie, met of zonder chronische nierinsufficiëntie, gerandomiseerd naar ofwel 0,25 mg/kg ofwel 4 mg/kg lichaamsgewicht. Op het eindpunt was de verlaging van de gemiddelde systolische bloeddruk (*mean systolic blood pressure*, MSBP)/de gemiddelde diastolische bloeddruk (*mean diastolic blood pressure*, MDBP) bij gebruik van valsartan 4,0 mg/kg in vergelijking met valsartan 0,25 mg/kg respectievelijk 8,5/6,8 mmHg versus 4,1/0,3 mmHg; ($p=0,0157/p<0,0001$). Evenzo vertoonde de subgroep met chronische nierinsufficiëntie ook verminderingen in MSBP/MDBP bij gebruik van valsartan 4,0 mg/kg in vergelijking met 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg versus 1,2/ +1,3 mmHg).

De Europese Geneesmiddelen Autoriteit (EMA) heeft de verplichting laten vallen om onderzoeksresultaten van Diothane in te dienen voor de gehele onderverdeling van pediatrische patiënten bij hartfalen en hartfalen na recent myocardiinfarct. 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. De systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van valsartan zijn ongeveer een factor 1,7 respectievelijk 2,2 hoger bij gebruik van de oplossing in vergelijking met de tabletten.

Voedsel vermindert de blootstelling aan valsartan met ongeveer 40% (gemeten via de AUC) en de piekplasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de valsartan-plasmaconcentratie vanaf ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze verlaging van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en valsartan kan daarom zowel met als zonder voedsel worden gegeven.

Distributie:

Het steady-state distributievolume van valsartan is na intraveneuze toediening ongeveer 17 liter, wat aangeeft dat valsartan niet uitgebreid in het weefsel wordt gedistribueerd. Valsartan is sterk gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie:

Valsartan wordt niet in hoge mate gebiotransformeerd omdat ongeveer 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabool is in lage concentraties in plasma aangetroffen (minder dan 10% van de AUC van valsartan). Deze metabool is farmacologisch inactief.

Eliminatie:

De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{1/2\alpha} < 1$ uur en $t_{1/2\beta}$ ongeveer 9 uur). Valsartan wordt voornamelijk via biliaire excretie als ongewijzigd geneesmiddel in feces (ongeveer 83% van de dosis) en via renale excretie in urine (ongeveer 13% van de dosis) geëlimineerd. Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en de renale klaring is 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan is 6 uur.

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. Diovane is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Uit een studie met 26 pediatrische patiënten met hypertensie (in de leeftijd van 1 tot 16 jaar) die een enkele dosis valsartan drank (gemiddeld 0.9 tot 2.0 mg/kg, met 80 mg als maximumdosis) toegediend kregen, bleek dat de valsartan-klaring (in liter/uur/kg) vergelijkbaar was over de leeftijdsgroep van 1 tot 16 jaar en gelijk aan de klaring bij volwassenen, na toediening van dezelfde formulering (zie de informatie onder Absorptie in rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Gebruik bij pediatriche patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatriche dialysepatiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aanbevolen bij deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatriche 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 mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

In niet-klinische veiligheidsonderzoeken veroorzaakten hoge doses valsartan (200 tot 600 mg/kg lichaamsgewicht) bij ratten een reductie van de rode bloedcelparameters (erytrocyten, hemoglobine, hematocriet) en tekenen van veranderingen in de renale hemodynamiek (licht verhoogde ureumwaarde in plasma en renale tubulaire hyperplasie en basofilie bij mannetjesratten). Deze doses bij ratten (200 tot 600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 6 en 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

Bij zijdeaapjes waren de veranderingen bij vergelijkbare doses wel vergelijkbaar, maar ernstiger, met name in de nier waar de veranderingen tot nefropathie met een verhoogde ureum- en creatiniewaarde leidden.

Tevens werd bij beide soorten hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Alle veranderingen werden beschouwd als het gevolg van de farmacologische activiteit van valsartan dat een verlengde hypotensie produceert, met name bij zijdeaapjes. Voor therapeutische doses van valsartan bij mensen lijkt de hypertrofie van de renale juxtaglomerulaire cellen geen enkele relevantie te hebben.

Pediatrische patiënten

Dagelijkse orale toediening van valsartan in doseringen zo laag als 1 mg/kg/dag (circa 10 tot 35% van de maximum aanbevolen pediatrische dosis van 4 mg/kg/dag gebaseerd op systemische blootstelling) aan neonatale/jeugdige ratten (van dag 7 tot dag 70 na geboorte) leidde tot aanhoudende irreversibele nierschade. Deze hierboven vermelde effecten vertegenwoordigen een verwachte overdreven farmacologisch effect van ACE-remmers en type 1 angiotensine-II-antagonisten; dergelijke effecten worden gezien als ratten gedurende de eerste 13 dagen van hun leven worden behandeld. Deze periode komt overeen met 36 weken zwangerschap bij de mens, welke sporadisch tot 44 weken na bevruchting bij de mens kan worden verlengd. De jeugdige ratten in de valsartanstudie werden tot op dag 70 gedoseerd, en effecten op de 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)
Citroenzuur
Natriumcitraat
Kunstmatische bosbessensmaak (538926 C)
Propyleenglycol (E1520)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet boven 30°C bewaren.

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 of kleurloze 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

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

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

Novartis Pharma nv, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde, België

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

BE371007

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

Datum van eerste vergunning: 7 juni 2010

Datum van laatste hernieuwing: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

13.04.2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2023