

BIJLAGE I

**LIJST MET DE NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTES VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Cyprus	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Cyprus	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Cyprus	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Cyprus	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Cyprus	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Tsechische republiek	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Tsechische republiek	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Frankrijk	Tareg 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Frankrijk	Tareg 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Frankrijk	Tareg 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalzad 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	GR-144 51 Athens				
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	Harde gelatinecapsules	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	Harde gelatinecapsules	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	Harde gelatinecapsules	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 160 mg	160 mg	Harde gelatinecapsules	oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Italië	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Italië	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Italië	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	Harde capsules	oraal
Italië	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	Harde capsules	oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	Harde capsules	oraal
Italië	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	Harde capsules	oraal
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Lotouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Lotouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Lotouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Roemenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Roemenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Roemenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Slowaakse republiek	Novartis s.r.o. Prague Tsechische republiek	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Slowaakse republiek	Novartis s.r.o. Prague Tsechische republiek	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Slowaakse republiek	Novartis s.r.o. Prague Tsechische republiek	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Slowaakse republiek	Novartis s.r.o. Prague Tsechische republiek	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Slowaakse republiek	Novartis s.r.o. Prague Tsechische republiek	Diovan 80 mg	80 mg	Harde gelatinecapsules	oraal
Slowaakse republiek	Novartis s.r.o. Prague Tsechische republiek	Diovan 160 mg	160 mg	Harde gelatinecapsules	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	Harde gelatinecapsules	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	Harde gelatinecapsules	oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 40 mg	40 mg	Harde gelatinecapsules	oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 80 mg	80 mg	Harde gelatinecapsules	oraal

<u>Lidstaat EU/EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Diovan 160 mg	160 mg	Harde gelatinecapsules	oraal

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN DIOVAN EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Diovan bevat valsartan, een orale angiotensine-II-receptorantagonist (AIIRA). Diovan werd opgenomen in de lijst van middelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC), opgesteld door de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures/geneesmiddelen voor humaan gebruik (CMD(h)) overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, aangezien de SPC voor het hierboven genoemde geneesmiddel niet in alle EU-lidstaten, IJsland en Noorwegen gelijk is.

Kritische beoordeling

Het CHMP heeft een aantal domeinen van disharmonie in de productinformatie voor Diovan beoordeeld en een herziene productinformatie goedgekeurd. De belangrijkste domeinen voor harmonisatie waren de volgende.

4.1 - Therapeutische indicaties

Met betrekking tot de indicatie aangaande hypertensie was het CHMP van oordeel dat valsartan een erkende behandeling is voor hypertensie en dat er tussen de nationale SPC's geen wezenlijke discrepantie bestaat. Het CHMP was ook van mening dat de dosis van 320 milligram tot een bescheiden, statistisch significante extra daling leidde van de gemiddelde diastolische en systolische bloeddruk gemeten in zittende positie ten opzichte van 160 mg en een even bescheiden toename in de mate van bloeddrukregulering. De voorgestelde geharmoniseerde tekst voor deze rubriek ten aanzien van deze indicatie is voor de meeste leden van het CHMP aanvaardbaar, daarom is de volgende formulering goedgekeurd:

‘Behandeling van essentiële hypertensie’

Met betrekking tot de indicatie aangaande recent myocardinfarct merkte het CHMP op dat deze indicatie in enkele lidstaten beperkt bleef tot patiënten die geen ACE-remmers verdroegen. Het CHMP bestudeerde het VALIANT-onderzoek dat aantoonde dat valsartan toegediend als monotherapie ten minste even effectief is als captopril als monotherapie wat betreft vermindering van de totale mortaliteit na een acuut myocardinfarct. De resultaten van de vooraf gespecificeerde secundaire eindpunten laten zien dat valsartan even werkzaam is als captopril. Gezien de 'non-inferiority' ten aanzien van de klinische uitkomst van valsartan in vergelijking met de huidige standaardbehandeling, een ACE-remmer, keurde het CHMP de volgende geharmoniseerde formulering voor deze indicatie goed:

‘Behandeling van klinisch stabiele patiënten met symptomatisch hartfalen of asymptomatische systolische disfunctie van het linkerventrikel na een recent (12 uur – 10 dagen) myocardinfarct’

De therapeutische indicatie voor hartfalen wordt voornamelijk ondersteund door een grootschalig onderzoek naar de morbiditeit op lange termijn, Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Valsartan verlaagde het risico gerelateerd aan de eerste ziektegebeurtenis, de mortaliteit en het totale aantal ziekenhuisopnamen in verband met hartfalen (HF). Valsartan vertoonde ook gunstige effecten op de klachten en verschijnselen van HF. Deze indicatie werd in alle lidstaten aangenomen en het CHMP keurde de volgende formulering goed:

‘Behandeling van symptomatisch hartfalen wanneer remmers van het angiotensine-converterend enzym (ACE-remmers) niet kunnen worden gebruikt of als aanvullende therapie op een behandeling met ACE-remmers wanneer bètablokkers niet kunnen worden gebruikt’

4.2 - Wijze van toediening

Het eerste domein van disharmonie betreft het gebruik van tripelcombinatie (valsartan + ACE-remmer+ bètablokker) bij chronisch HF.

Het toedieningsschema voor de therapeutische toepassing van valsartan bij hartfalen werd gebaseerd op het Val-HeFT-onderzoek. Daarnaast bleek uit het VALIANT-onderzoek dat bij patiënten die de tripelcombinatie kregen toegediend, de mortaliteit niet verhoogd was. Daarom is met betrekking tot de situatie van potentieel gebruik van de tripelcombinatie de tekst in de SPC aangepast om aan te geven dat voorzichtigheid is geboden (in plaats van ‘niet aanbevolen’).

Het CHMP was van oordeel dat er tot nu toe weinig steun is voor de tripelcombinatie. Het CHMP was van mening dat de formulering ‘niet aanbevolen’ moet worden aangehouden tot er meer solide ondersteunend bewijs is voor het baten-risicoprofiel van de tripelcombinatie. Daarom moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het ontbreken van (extra) klinisch voordeel en de toename van de ongewenste voorvallen aanpakken. Samengevat kan worden gesteld dat het CHMP de gereviseerde tekst goedkeurt:

‘De aanbevolen aanvangsdosis van Diovan bedraagt 40 mg tweemaal daags. Opwaartse titratie tot 80 mg en 160 mg tweemaal daags moet worden uitgevoerd met een interval van ten minste twee weken tot de hoogste dosis, voor zover door de patiënt verdragen. Dosisverlaging van gelijktijdig gebruikte diuretica moet worden overwogen. De maximale, in klinische onderzoeken toegediende dagdosis is 320 mg verdeeld over meerdere doses.

Valsartan kan met andere behandelingen voor hartfalen worden toegediend. De tripelcombinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en valsartan wordt echter niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Bij evaluatie van patiënten met hartfalen moet altijd de nierfunctie worden beoordeeld.’

De opmerkingen van het CHMP en van de rapporteurs in aanmerking nemend en bij gebrek aan nieuwe gegevens inzake tripeltherapie met valsartan, stelde de vergunninghouder voor de formulering ‘de tripelcombinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en valsartan wordt niet aanbevolen’ bij chronisch hartfalen zoals verzocht in de van toepassing zijnde rubrieken van de SPC (rubriek 4.2 en 4.4) te vervangen. De door het CHMP voorgestelde formulering is door de vergunninghouder aanvaard. De kwestie is opgelost.

Ten aanzien van rubriek 4.2 bestaan er ook verschillen in de SPC binnen de lidstaten met betrekking tot de voor patiënten met een lever- en nierfunctiestoornis aanbevolen dosering.

Aangaande nierfunctiestoornis wordt het gebruik van valsartan 80 mg als aanvangsdosis, zonder aanpassing van de dosering, bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring >10 ml/min) ondersteund door zowel werkzaamheids- als veiligheidsgegevens afkomstig uit onderzoek 27 en door de farmacokinetische gegevens uit onderzoek 12. In onderzoek 27 werd de kinetiek van valsartan ook bestudeerd bij hypertensieve patiënten met nierfunctiestoornis (creatinineklaring: 16-116 ml/min). Het CHMP was van oordeel dat de eliminatie van valsartan bij steady-state bij patiënten met nierfunctiestoornis overeenkomt met die bij gezonde vrijwilligers en keurde de volgende formulering goed: ‘Voor patiënten met een creatinineklaring >10 ml/min is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.’

Aangaande leverfunctiestoornis merkte het CHMP op dat valsartan grotendeels door hepatische klaring wordt geëlimineerd, voornamelijk als onveranderd geneesmiddel in de gal. Valsartan ondergaat geen uitgebreide biotransformatie en 70% van de beschikbare dosis wordt uitgescheiden. De invloed van de leverfunctie als zodanig op de kinetiek van valsartan zal dan ook beperkt zijn, behalve in geval van galwegobstructie of cholestatische leverziekte (gedefinieerd als een concentratie van alkalische fosfatase > 2 X de bovengrens van de normaalwaarde). In onderzoek 46 werd de blootstelling aan valsartan bepaald bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis. De blootstelling aan valsartan hangt niet samen met de mate van leverdisfunctie, hoewel de aanwezigheid van leverziekte vaak de plasma-AUC van valsartan deed toenemen. Op grond van de bescheiden omvang van de waargenomen

toename in de AUC en de brede therapeutische index voor valsartan wordt bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis (zonder cholestase) een initiële dosisaanpassing niet noodzakelijk geacht. Op grond van een farmacokinetisch onderzoek mag de dosis valsartan bij deze patiënten niet hoger zijn dan 80 mg en moet het middel met voorzichtigheid worden gebruikt. Valsartan dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, cirrose of galwegobstructie. De door de vergunninghouder voorgestelde verwoording in de SPC was aanvaardbaar voor het CHMP en de volgende formulering werd goedgekeurd: *‘Bij patiënten met lichte tot matige ernstige leverfunctiestoornis zonder cholestase mag de dosis valsartan niet hoger zijn dan 80 mg (zie rubriek 4.4).’*

4.3 - Contra-indicaties

Er bestond geen overeenstemming over de vraag of het gebruik van Diovan gecontra-indiceerd moet zijn bij patiënten met nierfalen. Na beoordeling van de beschikbare gegevens was het CHMP van oordeel dat het gebruik van valsartan 80 mg als aanvangsdosis, zonder aanpassing van de dosering, bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring >10 ml/min) wordt ondersteund door zowel werkzaamheids- als veiligheidsgegevens afkomstig van diverse onderzoeken. De veiligheid en verdraagbaarheid van valsartan bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring <10 ml/min) is in geen enkel klinisch onderzoek beoordeeld. Er kunnen echter geen problemen ten aanzien van de veiligheid worden voorspeld aangezien met valsartan geen sprake zou zijn van specifieke veiligheidsproblemen in samenhang met nierfalen in het algemeen.

Het CHMP was van oordeel dat het aanvaardbaar was deze contra-indicatie te verwijderen, aangezien valsartan voornamelijk via de gal wordt geëlimineerd en de renale klaring minder dan 30% van de plasmaklaring uitmaakt. Op grond van deze gegevens zou de verdraagbaarheid tussen deze twee groepen naar verwachting overeenkomen.

Het CHMP oordeelde ook dat gezien het feit dat Diovan via de gal wordt geëlimineerd, het gebruik ervan gecontra-indiceerd moet zijn bij patiënten met ernstige leveraandoeningen en het ‘niet mag worden toegediend aan patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, cirrose en galwegobstructie’. Met betrekking tot de contra-indicatie voor het gebruik van Diovan tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding was het CHMP in overeenstemming met de aanbevelingen van deskundigen op het gebied van geneesmiddelenbewaking van oordeel dat de contra-indicatie zal worden verwijderd en dat de volgende aanbeveling aldus in de specifieke rubriek betreffende zwangerschap en lactatie zal worden opgenomen: *‘Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van valsartan tijdens het geven van borstvoeding, wordt Diovan (valsartan) niet aanbevolen en hebben alternatieve behandelingen met een beter veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding de voorkeur, in het bijzonder tijdens het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of te vroeg geboren zuigeling’.*

4.5 - Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het CHMP bestudeerde de voorzorgsmaatregelen inzake het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die kalium bevatten of de kaliumspiegel verhogen en keurde de volgende formulering goed: *‘Als een geneesmiddel dat van invloed is op de kaliumspiegels noodzakelijk wordt geacht in combinatie met valsartan, wordt controle van de plasmaspiegels van kalium geadviseerd’.*

Het CHMP was ook van oordeel dat bij patiënten met leverfunctiestoornis en/of cholestase speciale voorzorgen moeten worden genomen, aangezien het grootste gedeelte van valsartan hoofdzakelijk door hepatische klaring als onveranderd middel in de gal wordt geëlimineerd. Gebaseerd op de brede therapeutische index voor valsartan wordt een initiële dosisaanpassing bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis (zonder cholestase) niet noodzakelijk geacht. Op grond van een farmacokinetisch onderzoek mag de dosis valsartan bij deze patiënten niet hoger zijn dan 80 mg en moet het middel met voorzichtigheid worden gebruikt.

Het CHMP stemde in met de voorgestelde formulering van voorzorgsmaatregelen bij toediening van Diovan, gezien het feit dat voor patiënten met een creatinineklaring >10 ml/min aanpassing van de dosering niet vereist is en dat bij patiënten met lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis zonder cholestase de dosis valsartan niet hoger mag zijn dan 80 mg (zie rubriek 4.4).

Rubriek 4.5, 5.1 en 5.2 zijn herzien om de veiligheid van het geneesmiddel te garanderen. De volgende zin is aan rubriek 5.2 toegevoegd: '*Diovan is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis*'. Over patiënten met een creatinineklaring <10 ml/min en over patiënten die dialyse ondergaan, zijn geen gegevens beschikbaar; valsartan moet bij deze patiënten dan ook met voorzichtigheid worden toegepast.

4.8 - Bijwerkingen

De discussie ten aanzien van deze rubriek betrof hoofdzakelijk de presentatie van bijwerkingen in de SPC. De vergunninghouder stelde een enkele tabel samen waarin alle relevante bijwerkingen van alle drie de indicaties waren opgenomen: hypertensie, post-myocardinfarct en congestief hartfalen. Het CHMP verzocht echter alle indicaties in één tabel samen te vatten, volgens de Richtsnoer inzake de samenvatting van de productkenmerken. De vergunninghouder stelde voor indicatiespecifieke voetnoten toe te voegen, maar het CHMP was van oordeel dat het voorgestelde uitgebreide gebruik van voetnoten voor de voorschrijvende arts van weinig waarde is en de bijwerkingen zijn verplaatst naar de frequentie categorie die de hoogste frequentie weergeeft (zie bijgevoegde samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter).

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als doel had,
- de door de vergunninghouder voorgestelde samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

adviseert het CHMP de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Diovan en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg filmomhulde tabletten
Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg harde capsules
Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg filmomhulde tabletten
Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg harde capsules
Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg filmomhulde tabletten
Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg harde capsules
Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 40 mg valsartan
Een capsule bevat 40 mg valsartan
Een filmomhulde tablet bevat 80 mg valsartan
Een capsule bevat 80 mg valsartan
Een filmomhulde tablet bevat 160 mg valsartan
Een capsule bevat 160 mg valsartan
Een filmomhulde tablet bevat 320 mg valsartan.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.
[Nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Recent myocardinfarct

Behandeling van klinisch stabiele patiënten met symptomatisch hartfalen of asymptomatische systolische disfunctie van de linkerventrikel na een recent (12 uur – 10 dagen) myocardinfarct (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Hartfalen

Behandeling van symptomatisch hartfalen wanneer ACE-remmers niet kunnen worden gebruikt, of als aanvullende therapie op een behandeling met ACE-remmers wanneer bètablokkers niet kunnen worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie.

Recent myocardinfarct

Behandeling van klinisch stabiele patiënten met symptomatisch hartfalen of asymptomatische systolische disfunctie van de linkerventrikel na een recent (12 uur – 10 dagen) myocardinfarct (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Hartfalen

Behandeling van symptomatisch hartfalen wanneer ACE-remmers niet kunnen worden gebruikt, of als aanvullende therapie op een behandeling met ACE-remmers wanneer bètablokkers niet kunnen worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Recent myocardinfarct

Bij klinisch stabiele patiënten kan al 12 uur na het optreden van het myocardinfarct met de behandeling worden gestart. Na een startdosis van tweemaal daags 20 mg moet valsartan gedurende de daaropvolgende weken omhoog worden getitreerd naar tweemaal daags 40 mg, 80 mg en 160 mg. De startdosis wordt geleverd door de deelbare tablet van 40 mg.

De maximale streefdosis is tweemaal daags 160 mg. Over het algemeen wordt aanbevolen dat patiënten twee weken na de start van de behandeling een dosisniveau bereiken van tweemaal daags 80 mg en dat de maximale streefdosis van tweemaal daags 160 mg na drie maanden is bereikt, afhankelijk van de verdraagbaarheid van de patiënt. Indien symptomatische hypotensie of renale disfunctie optreedt, moet een dosisverlaging worden overwogen.

Valsartan kan worden gebruikt bij patiënten die met andere postmyocardinfarct-therapieën worden behandeld, zoals trombolytica, acetylsalicylzuur, bètablokkers, statinen en diuretica. De combinatie met ACE-remmers wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken.

Hartfalen

De aanbevolen startdosis Diovan is tweemaal daags 40 mg. Omhoog titreren tot tweemaal daags 80 mg en 160 mg moet plaatsvinden met telkens een interval van minimaal twee weken, tot de hoogste dosis die door de patiënt wordt verdragen. Hierbij moet worden overwogen of de dosis van gelijktijdig ingenomen diuretica moet worden verlaagd. De maximale dagelijkse dosis die in klinisch onderzoek is toegediend is 320 mg, verdeeld over meerdere doses.

Valsartan kan in combinatie met andere therapieën voor hartfalen worden toegediend. Het gelijktijdig gebruik van de drievoudige combinatie ACE-remmer, bètablokker en valsartan wordt echter niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Bij patiënten met hartfalen moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken.

Hypertensie

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

Diovan kan ook met andere antihypertensiva worden toegediend. Bij deze patiënten zal de bloeddruk door toevoeging van een diureticum als hydrochloorthiazide nog verder dalen.

Recent myocardinfarct

Bij klinisch stabiele patiënten kan al 12 uur na het optreden van het myocardinfarct met de behandeling worden gestart. Na een startdosis van tweemaal daags 20 mg moet valsartan gedurende de daaropvolgende weken omhoog worden getitreerd naar tweemaal daags 40 mg, 80 mg en 160 mg. De startdosis wordt geleverd door de deelbare tablet van 40 mg.

De maximale streefdosis is tweemaal daags 160 mg. Over het algemeen wordt aanbevolen dat patiënten twee weken na de start van de behandeling een dosisniveau bereiken van tweemaal daags 80 mg en dat de maximale streefdosis van tweemaal daags 160 mg na drie maanden is bereikt, afhankelijk van de

verdraagbaarheid van de patiënt. Indien symptomatische hypotensie of renale disfunctie optreedt, moet een dosisverlaging worden overwogen.

Valsartan kan worden gebruikt bij patiënten die met andere postmyocardinfarct-therapieën worden behandeld, zoals trombolytica, acetylsalicylzuur, bètablokkers, statinen en diuretica. De combinatie met ACE-remmers wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij patiënten die een myocardiinfarct hebben doorgemaakt moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken.

Hartfalen

De aanbevolen startdosis Diovan is tweemaal daags 40 mg. Omhoog titreren tot tweemaal daags 80 mg en 160 mg moet plaatsvinden met telkens een interval van minimaal twee weken, tot de hoogste dosis die door de patiënt wordt verdragen. Hierbij moet worden overwogen of de dosis van gelijktijdig ingenomen diuretica moet worden verlaagd. De maximale dagelijkse dosis die in klinisch onderzoek is toegediend is 320 mg, verdeeld over meerdere doses.

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

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

Hypertensie.

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

Diovan kan ook met andere antihypertensiva worden toegediend. Bij deze patiënten zal de bloeddruk door toevoeging van een diureticum als hydrochloorthiazide nog verder dalen.

Wijze van toediening

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

Aanvullende informatie over speciale populaties

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Diovan wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar gezien het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

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.

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 renale arterie

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 creatinnewaarde 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).

Nierfunctiestoornis

Gewoonlijk is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een creatinineklaring > 10 ml/min. Omdat er geen ervaring is opgedaan met het veilig gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min en bij patiënten die worden gedialyseerd, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van valsartan bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestase is bij gebruik van Diovan voorzichtigheid geboden (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Zwangerschap

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

Recent myocardinfarct

Bij gecombineerd gebruik van captopril en valsartan werd geen extra klinisch effect waargenomen. In plaats daarvan nam het risico op bijwerkingen toe, in vergelijking met behandeling met de geneesmiddelen afzonderlijk (zie rubrieken 4.2 en 5.1). Daarom wordt het gebruik van valsartan in combinatie met een ACE-remmer niet aangeraden.

Voorzichtigheid is geboden wanneer de behandeling wordt gestart bij patiënten met post-myocardinfarct. Bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van Diovan bij patiënten met post-myocardinfarct resulteert gewoonlijk in een geringe daling van de bloeddruk, maar het is doorgaans niet noodzakelijk om vanwege een aanhoudende symptomatische hypotensie met de behandeling te stoppen, mits de voorgeschreven doseringsinstructies worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Hartfalen

Bij patiënten met hartfalen werd bij gebruik van de drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en Diovan geen klinisch voordeel gezien (zie rubriek 5.1). Deze combinatie verhoogt klaarblijkelijk het risico op bijwerkingen en wordt daarom niet aanbevolen.

Wanneer de behandeling bij patiënten met hartfalen wordt gestart is voorzichtigheid geboden. Bij patiënten met hartfalen moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van Diovan bij patiënten met hartfalen resulteert gewoonlijk in een geringe daling van de bloeddruk, maar het is doorgaans niet noodzakelijk om vanwege een aanhoudende symptomatische hypotensie met de behandeling te stoppen, mits de voorgeschreven doseringsinstructies gevolgd worden (zie rubriek 4.2).

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.

Recent myocardinfarct

Bij gecombineerd gebruik van captopril en valsartan werd geen extra klinisch effect waargenomen. In plaats daarvan nam het risico op bijwerkingen toe, in vergelijking met behandeling met de geneesmiddelen afzonderlijk (zie rubrieken 4.2 en 5.1). Daarom wordt het gebruik van valsartan in combinatie met een ACE-remmer niet aangeraden.

Voorzichtigheid is geboden wanneer de behandeling wordt gestart bij patiënten met post-myocardinfarct. Bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van Diovan bij patiënten met post-myocardinfarct resulteert gewoonlijk in een geringe daling van de bloeddruk, maar het is doorgaans niet noodzakelijk om vanwege een aanhoudende symptomatische hypotensie met de behandeling te stoppen, mits de voorgeschreven doseringsinstructies worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Hartfalen

Bij patiënten met hartfalen werd bij gebruik van de drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en Diovan geen klinisch voordeel gezien (zie rubriek 5.1). Deze combinatie verhoogt klaarblijkelijk het risico op bijwerkingen en wordt daarom niet aanbevolen.

Wanneer de behandeling bij patiënten met hartfalen wordt gestart is voorzichtigheid geboden. Bij patiënten met hartfalen moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van Diovan bij patiënten met hartfalen resulteert gewoonlijk in een geringe daling van de bloeddruk, maar het is doorgaans niet noodzakelijk om vanwege een aanhoudende symptomatische hypotensie met de behandeling te stoppen, mits de voorgeschreven doseringsinstructies gevolgd worden (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten bij wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de activiteit van het renine-angiotensinesysteem (bijvoorbeeld bij patiënten met ernstig congestief hartfalen), is 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.

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.

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.

4.6 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.

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 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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Niet bekend	Daling van de hemoglobine waarde, daling van de hematocriet waarde, neutropenie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Overgevoeligheid inclusief serumziekte
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend	Stijging van de kaliumspiegel in serum
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Vertigo
Bloedvataandoeningen	
Niet bekend	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hoesten
Maagdarmselselaandoeningen	
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, huiduitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	Nierfalen en nierfunctiestoornis, verhoging van de creatiniewaarde in serum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms	Vermoeidheid

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

- **Post-myocardinfarct en/of hartfalen**

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
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
Maagdarmselselaandoeningen	
Soms	Misselijkheid, diarree

Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend	Verhoging van de leverfunctiewaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Angioedeem
Niet bekend	Uitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Lever- en nierfunctiestoornis
Soms	Acuut nierfalen, verhoging van de creatiniewaarde in serum
Niet bekend	Stijging van de ureumwaarde in bloed
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
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 AT₁-receptortype, dat verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De toegenomen plasmaconcentratie van angiotensine II als gevolg van AT₁-receptorblokkade met valsartan kan de niet-geblokkeerde AT₂-receptor stimuleren, wat het effect van de AT₁-receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking aan de AT₁-receptor en heeft een veel grotere affiniteit voor de AT₁-receptor (ongeveer 20.000 maal) dan voor de AT₂-receptor. Het is niet bekend of valsartan aan andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is, bindt of deze blokkeert. Valsartan heeft geen remmend effect op ACE (ook bekend als kininase II), dat Ang I in Ang II omzet en bradykinine afbreekt. Omdat er geen effect is op de ACE en geen potentiëring van bradykinine of substantie P is het onwaarschijnlijk dat het gebruik van angiotensine-II-antagonisten samenhangt met hoesten. In klinische studies waarin valsartan werd vergeleken met een ACE-remmer was de incidentie van een droge hoest significant lager (P<0,05) bij patiënten die met valsartan werden behandeld in vergelijking met degenen die met een ACE-remmer werden behandeld (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinisch onderzoek met patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest tijdens behandeling met een ACE-remmer vertoonde 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazidediureticum kregen toegediend hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen die met een ACE-remmer werden behandeld (P<0,05).

Recent myocardinfarct

Het klinisch onderzoek VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) was een gerandomiseerd, gecontroleerd, multinational, dubbelblind onderzoek met 14.703 patiënten met een acuut myocardinfarct en tekenen, symptomen of radiologisch bewijs van congestief hartfalen en/of bewijs van systolische disfunctie van het linkerventrikel (kenbaar als een ejectiefraction $\leq 40\%$ in radionuclide ventriculografie of $\leq 35\%$ in echocardiografie of ventriculaire contrastangiografie). Patiënten werden binnen 12 uur tot 10 dagen na de aanvang van de symptomen van het myocardinfarct gerandomiseerd naar valsartan, captopril of de combinatie van beide. De gemiddelde duur van de behandeling was twee jaar. Het primaire eindpunt was het tijdstip tot aan overlijden ongeacht de oorzaak.

Valsartan was even effectief als captopril voor wat betreft een daling van overlijden ongeacht de oorzaak na myocardinfarct. Overlijden ongeacht de oorzaak was vergelijkbaar in de groepen valsartan (19,9%), captopril (19,5%) en valsartan + captopril (19,3%). De combinatie van valsartan en captopril gaf geen extra voordeel ten opzichte van captopril alleen. Er was geen verschil tussen valsartan en captopril voor wat betreft overlijden ongeacht de oorzaak gebaseerd op leeftijd, geslacht, ras, uitgangstherapieën en onderliggende ziekte. Valsartan was ook effectief voor wat betreft het verlengen van de tijd tot en het verlagen van de cardiovasculaire mortaliteit, ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen, terugkerend myocardinfarct, reanimatie na een hartstilstand en niet-fatale beroerte (secundair gecombineerd eindpunt). Het veiligheidsprofiel van valsartan kwam overeen met het klinisch verloop van patiënten die in de post-myocardinfarct setting werden behandeld. Voor wat betreft de nierfunctie werd bij 4,2% van de met valsartan behandelde patiënten, bij 4,8% van de met valsartan + captopril behandelde patiënten en bij 3,4% van de met captopril behandelde patiënten een verdubbeling van het serumcreatinine waargenomen. Staken van de behandeling als gevolg van diverse nierfunctiestoornissen trad op bij 1,1% van de met valsartan behandelde patiënten, bij 1,3% van de met valsartan + captopril behandelde patiënten en bij 0,8% van de met captopril behandelde patiënten. Bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken.

Wanneer bètablokkers werden toegediend in combinatie met valsartan + captopril, alleen valsartan of alleen captopril werd geen verschil in overlijden ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit gezien. Onafhankelijk van de behandeling was de mortaliteit lager in de patiëntengroep die behandeld werd met een bètablokker. Dit wijst erop dat het bekende voordeel van de bètablokker bij deze populatie in dit onderzoek gehandhaafd bleef.

Hartfalen

Val-HeFT was een gerandomiseerd, gecontroleerd, multinational klinisch onderzoek naar het effect van valsartan in vergelijking met placebo, op de morbiditeit en mortaliteit bij 5010 patiënten met hartfalen in de NYHA klassen II (62%), III (36%) en IV (2%), die de gangbare behandeling kregen en met een LVEF van $< 40\%$ en een interventriculaire inwendige diastolische diameter (LVIDD) van $> 2,9 \text{ cm/m}^2$.

Uitgangstherapieën waren o.a. ACE-remmers (93%), diuretica (86%), digoxine (67%) en bètablokkers (36%). De gemiddelde duur van de follow-up was bijna 2 jaar. In Val-HeFT was de gemiddelde dagelijkse dosis Diovan 254 mg. Het onderzoek had twee primaire eindpunten: overlijden ongeacht de oorzaak (tijd tot aan overlijden) en gecombineerde mortaliteit en morbiditeit door hartfalen (tijd tot aan het eerste ziektevoorzorg) gedefinieerd als dood, plotselinge dood met reanimatie, ziekenhuisopname voor hartfalen, of toediening van intraveneuze inotrope of vasodilaterende middelen gedurende vier uur of langer zonder ziekenhuisopname.

Overlijden ongeacht de oorzaak was in de valsartangroep (19,7%) en in de placebogroep (19,4%) ongeveer gelijk ($p=\text{NS}$). Het primaire voordeel was een risicodaling van 27,5% (95% BI: 17 tot 37%) van de tijd tot eerste ziekenhuisopname voor hartfalen (13,9% vs. 18,5%). Bij patiënten die werden behandeld met de drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en valsartan waren de waargenomen resultaten in het voordeel van de placebo (gecombineerde mortaliteit en morbiditeit was 21,9% in de placebogroep versus 25,4% in de valsartan-groep).

In een subgroep patiënten die geen ACE-remmer ontvingen ($n=366$), waren de voordelen voor wat betreft morbiditeit het grootst. In deze subgroep was de mortaliteit ongeacht de oorzaak bij gebruik van valsartan significant lager in vergelijking met placebo, nl. 33% (95% BI: -6% tot 58%) (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo). Het gecombineerde risico voor mortaliteit en morbiditeit daalde significant met 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Bij patiënten die een ACE-remmer zonder bètablokker ontvingen, was het overlijden ongeacht de oorzaak in de valsartangroep (21,8%) en in de placebogroep (22,5%) ongeveer gelijk ($p=NS$). Het gecombineerde risico voor mortaliteit en morbiditeit was significant verlaagd met 18,3% (95% BI: 8% tot 28%) bij gebruik van valsartan in vergelijking met placebo (31,0% vs. 36,3%).

In de totale Val-HeFT-populatie toonden de met valsartan behandelde patiënten een significante verbetering in NYHA-klasse en in tekenen en symptomen van hartfalen, zoals dyspnoe, vermoeidheid, oedeem en rhonchi, in vergelijking met placebo. Patiënten die met valsartan werden behandeld hadden een betere kwaliteit van leven in vergelijking met patiënten die behandeld werden met placebo, zoals werd aangetoond in een verandering in de 'Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life'-score bij het eindpunt ten opzichte van de uitgangswaarde. In de met valsartan behandelde patiënten was de ejectiefractie bij het eindpunt in vergelijking met placebo significant toegenomen ten opzichte van de uitgangswaarde en was de LVIDD significant afgenomen.

Hypertensie

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 $\mu\text{g}/\text{min}$; 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 (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 $\mu\text{g}/\text{min}$; 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

Het klinisch onderzoek VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) was een gerandomiseerd, gecontroleerd, multinationaal, dubbelblind onderzoek met 14.703 patiënten met een acuut myocardinfarct en tekenen en symptomen van, of radiologisch bewijs voor congestief hartfalen en/of bewijs voor systolische disfunctie van het linkerventrikel (kenbaar als een ejectiefractie van $\leq 40\%$ in radionuclide ventriculografie of van $\leq 35\%$ in echocardiografie of ventriculaire contrastangiografie). Patiënten werden binnen 12 uur tot 10 dagen na de aanvang van de symptomen van het myocardinfarct gerandomiseerd naar valsartan, captopril of de combinatie van beide. De gemiddelde duur van de behandeling was twee jaar. Het primaire eindpunt was het tijdstip tot aan overlijden ongeacht de oorzaak.

Valsartan was even effectief als captopril voor wat betreft een daling van overlijden ongeacht de oorzaak na myocardinfarct. Overlijden ongeacht de oorzaak was vergelijkbaar in de groepen valsartan (19,9%), captopril (19,5%) en valsartan + captopril (19,3%). De combinatie van valsartan en captopril gaf geen extra voordeel ten opzichte van captopril alleen. Er was geen verschil tussen valsartan en captopril voor wat betreft overlijden ongeacht de oorzaak gebaseerd op leeftijd, geslacht, ras, uitgangstherapieën en onderliggende ziekte. Valsartan was ook effectief voor wat betreft het verlengen van de tijd tot en het verlagen van de cardiovasculaire mortaliteit, ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen, terugkerend myocardinfarct, reanimatie na een hartstilstand en niet-fatale beroerte (secundair gecombineerd eindpunt). Het veiligheidsprofiel van valsartan kwam overeen met het klinisch verloop van patiënten die in de post-myocardinfarct setting werden behandeld. Voor wat betreft de nierfunctie werd bij 4,2% van de met valsartan behandelde patiënten, bij 4,8% van de met valsartan + captopril behandelde patiënten en bij 3,4% van de met captopril behandelde patiënten een verdubbeling van het serumcreatinine waargenomen. Staken van de behandeling als gevolg van diverse nierfunctiestoornissen trad op bij 1,1% van de met valsartan behandelde patiënten, bij 1,3% van de met valsartan + captopril behandelde patiënten en bij 0,8% van de met captopril behandelde patiënten. Bij patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt moet beoordeling van de nierfunctie altijd onderdeel van de evaluatie uitmaken. Wanneer bètablokkers werden toegediend in combinatie met valsartan + captopril, alleen valsartan of alleen captopril werd geen verschil in overlijden ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire mortaliteit of morbiditeit gezien. Onafhankelijk van de behandeling was de mortaliteit lager in de patiëntengroep die met een bètablokker werd behandeld. Dit wijst erop dat het bekende voordeel van de bètablokker bij deze populatie in dit onderzoek gehandhaafd bleef.

Hartfalen

Val-HeFT was een gerandomiseerd, gecontroleerd, multinational klinisch onderzoek naar het effect van valsartan in vergelijking met placebo, op de morbiditeit en mortaliteit bij 5010 patiënten met hartfalen in de NYHA klassen II (62%), III (36%) en IV (2%), die de gangbare behandeling kregen en met een LVEF van < 40% en een interventriculaire inwendige diastolische diameter (LVIDD) van > 2,9 cm/m².

Uitgangstherapieën waren o.a. ACE-remmers (93%), diuretica (86%), digoxine (67%) en bètablokkers (36%). De gemiddelde duur van de follow-up was bijna 2 jaar. In Val-HeFT was de gemiddelde dagelijkse dosis Diovan 254 mg. Het onderzoek had twee primaire eindpunten: overlijden ongeacht de oorzaak (tijd tot aan overlijden) en gecombineerde mortaliteit en morbiditeit door hartfalen (tijd tot aan het eerste ziektevoorzorg) gedefinieerd als dood, plotselinge dood met reanimatie, ziekenhuisopname voor hartfalen, of toediening van intraveneuze inotrope of vasodilaterende geneesmiddelen gedurende vier uur of langer zonder ziekenhuisopname.

Overlijden ongeacht de oorzaak was in de valsartangroep (19,7%) en in de placebogroep (19,4%) ongeveer gelijk (p=NS). Het primaire voordeel was een risicodaling van 27,5% (95% BI: 17 tot 37%) van de tijd tot eerste ziekenhuisopname voor hartfalen (13,9% vs. 18,5%). Bij patiënten die werden behandeld met de drievoudige combinatie van een ACE-remmer, een bètablokker en valsartan waren de waargenomen resultaten in het voordeel van de placebo (gecombineerde mortaliteit en morbiditeit was 21,9% in de placebogroep versus 25,4% in de valsartan-groep).

In een subgroep patiënten die geen ACE-remmer ontvingen (n=366), waren de voordelen voor wat betreft morbiditeit het grootst bij patiënten die geen ACE-remmer gebruikten. In deze subgroep was de mortaliteit ongeacht de oorzaak bij gebruik van valsartan significant lager: 33% (95% BI: -6% tot 58%) in vergelijking met placebo, (17,3% valsartan vs. 27,1% placebo) en het gecombineerde risico voor mortaliteit en morbiditeit daalde significant met 44% (24,9% valsartan vs. 42,5% placebo).

Bij patiënten die een ACE-remmer zonder bètablokker ontvingen, was het overlijden ongeacht de oorzaak in de valsartangroep (21,8%) en in de placebogroep (22,5%) ongeveer gelijk. Het gecombineerde risico voor mortaliteit en morbiditeit was significant verlaagd met 18,3% (95% BI: 8% tot 28%) bij gebruik van valsartan in vergelijking met een placebo (31,0% vs. 36,3%).

In de totale Val-HeFT-populatie toonden de met valsartan behandelde patiënten een significante verbetering in NYHA-klasse en in tekenen en symptomen van hartfalen, zoals dyspnoe, vermoeidheid, oedeem en rhonchi, in vergelijking met placebo. Patiënten die met valsartan werden behandeld hadden een betere kwaliteit van leven in vergelijking met patiënten die met een placebo werden behandeld, zoals werd aangetoond met een verandering van de score bij het eindpunt ten opzichte van de uitgangswaarde op de vragenlijst 'Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life'. In de met valsartan behandelde

patiënten was de ejectiefraction bij het eindpunt in vergelijking met placebo significant toegenomen ten opzichte van de uitgangswaarde en was de LVIDD significant afgenomen.

Hypertensie

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 creatininewaarde in serum = 80 µmol/l). Patiënten werden gerandomiseerd voor een 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening van alleen valsartan worden binnen 2 tot 4 uur piekplasmaconcentraties bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. 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.

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

Bij patiënten met hartfalen:

Bij patiënten met hartfalen zijn de gemiddelde tijd tot aan de piekconcentratie en de eliminatiehalfwaardetijd van valsartan vergelijkbaar met die, die bij gezonde vrijwilligers werden waargenomen. De AUC- en de $C_{\max}$ -waarden van valsartan nemen binnen het klinische dosisbereik bijna proportioneel toe met de dosisverhoging (40 tot 160 mg tweemaal daags). De gemiddelde accumulatiefactor is ongeveer 1,7. De schijnbare klaring van valsartan na orale toediening is ongeveer 4,5 l/uur. De schijnbare klaring bij patiënten met hartfalen wordt niet beïnvloed door de leeftijd.

Bij patiënten met hartfalen:

Bij patiënten met hartfalen zijn de gemiddelde tijd tot aan de piekconcentratie en de eliminatiehalfwaardetijd van valsartan vergelijkbaar met die, die bij gezonde vrijwilligers werden waargenomen. De AUC- en de $C_{\max}$ -waarden van valsartan nemen binnen het klinische dosisbereik bijna proportioneel toe met de dosisverhoging (40 tot 160 mg tweemaal daags). De gemiddelde accumulatiefactor is ongeveer 1,7. De schijnbare klaring van valsartan na orale toediening is ongeveer 4,5 l/uur. De schijnbare klaring bij patiënten met hartfalen wordt niet door de leeftijd beïnvloed.

Speciale populaties

Ouderen

Bij sommige oudere personen werd een licht verhoogde systemische blootstelling aan valsartan waargenomen in vergelijking met jongere personen; er is echter niet aangetoond dat dit enige klinische betekenis heeft.

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).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^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 (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/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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg filmomhulde tabletten

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg harde capsules

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg filmomhulde tabletten

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg harde capsules

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg filmomhulde tabletten

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg harde capsules

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg filmomhulde tabletten

Valsartan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg valsartan.

Elke capsule bevat 40 mg valsartan.

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg valsartan.

Elke capsule bevat 80 mg valsartan.

Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg valsartan.

Elke capsule bevat 160 mg valsartan.

Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[Nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[Nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[Nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg filmomhulde tabletten

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg harde capsules

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg filmomhulde tabletten

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg harde capsules

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg filmomhulde tabletten

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg harde capsules

Valsartan

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg filmomhulde tabletten

Valsartan

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

[Nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg filmomhulde tabletten

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg harde capsules

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg filmomhulde tabletten

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg harde capsules

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg filmomhulde tabletten

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg harde capsules

Diovan en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Valsartan

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Diovan en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Diovan inneemt
3. Hoe wordt Diovan ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Diovan
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS DIOVAN EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Diovan behoort tot een groep geneesmiddelen die angiotensine-II-receptorantagonisten wordt genoemd en die helpt om een hoge bloeddruk onder controle te houden. Angiotensine II is een lichaamseigen stof die zorgt dat de bloedvaten zich vernauwen en die daardoor een stijging van de bloeddruk veroorzaakt. Diovan blokkeert het effect van angiotensine II. Als gevolg hiervan ontspannen de bloedvaten zich en wordt de bloeddruk verlaagd.

Diovan 40 mg filmomhulde tabletten **kunnen voor twee verschillende aandoeningen worden gebruikt:**

- **voor de behandeling van mensen die pas een hartaanval hebben gehad** (myocardinfarct). 'Recent' betekent hier tussen de 12 uur en 10 dagen.
- **voor de behandeling van symptomatisch hartfalen.** Diovan wordt gebruikt wanneer geen ACE-remmers (een geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt, of als aanvulling op ACE-remmers wanneer geen bètablokkers (een ander geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt.
Tot de verschijnselen van hartfalen horen kortademigheid en zwelling van voeten en benen als gevolg van vochtophoping. De oorzaak hiervan is dat de hartspeer niet hard genoeg kan pompen om het hele lichaam van het benodigde bloed te voorzien.

Diovan 40 mg capsules **kunnen voor twee verschillende aandoeningen worden gebruikt:**

- **voor de behandeling van mensen die pas een hartaanval hebben gehad** (myocardinfarct). 'Recent' betekent hier tussen de 12 uur en 10 dagen.
- **voor de behandeling van symptomatisch hartfalen.** Diovan wordt gebruikt wanneer geen ACE-remmers (een geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt, of als

aanvulling op ACE-remmers wanneer geen bètablokkers (een ander geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt.

Tot de verschijnselen van hartfalen horen kortademigheid en zwelling van voeten en benen als gevolg van vochtophoping. De oorzaak hiervan is dat de hartspier niet hard genoeg kan pompen om het hele lichaam van het benodigde bloed te voorzien.

Diovan 80 mg filmomhulde tabletten **kunnen voor drie verschillende aandoeningen worden gebruikt:**

- **voor de behandeling van hoge bloeddruk.** Hoge bloeddruk verhoogt de belasting van het hart en de slagaders. Als dit niet wordt behandeld, kan dit de bloedvaten van hersenen, hart en nieren beschadigen en kan resulteren in een beroerte, hartfalen of nierfalen. Hoge bloeddruk verhoogt het risico op hartinfarcten. Het verlagen van uw bloeddruk tot normale waarden verkleint het risico op het ontwikkelen van deze aandoeningen.
- **voor de behandeling van mensen die pas een hartaanval hebben gehad** (myocardinfarct). 'Recent' betekent hier tussen de 12 uur en 10 dagen.
- **voor de behandeling van symptomatisch hartfalen.** Diovan wordt gebruikt wanneer geen ACE-remmers (een geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt, of als aanvulling op ACE-remmers wanneer geen bètablokkers (een ander geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt.

Tot de verschijnselen van hartfalen horen kortademigheid en zwelling van voeten en benen als gevolg van vochtophoping. De oorzaak hiervan is dat de hartspier niet hard genoeg kan pompen om het hele lichaam van het benodigde bloed te voorzien.

Diovan 80 mg harde capsules **kunnen voor drie verschillende aandoeningen worden gebruikt:**

- **voor de behandeling van hoge bloeddruk.** Hoge bloeddruk verhoogt de belasting van het hart en de slagaders. Als dit niet wordt behandeld, kan dit de bloedvaten van hersenen, hart en nieren beschadigen en kan resulteren in een beroerte, hartfalen of nierfalen. Een hoge bloeddruk verhoogt het risico op hartinfarcten. Het verlagen van uw bloeddruk tot normale waarden verkleint het risico op het ontwikkelen van deze aandoeningen.
- **voor de behandeling van mensen die pas een hartaanval hebben gehad** (myocardinfarct). 'Recent' betekent hier tussen de 12 uur en 10 dagen.
- **voor de behandeling van symptomatisch hartfalen.** Diovan wordt gebruikt wanneer geen ACE-remmers (een geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt, of als aanvulling op ACE-remmers wanneer geen bètablokkers (een ander geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt.

Tot de verschijnselen van hartfalen horen kortademigheid en zwelling van voeten en benen als gevolg van vochtophoping. De oorzaak hiervan is dat de hartspier niet hard genoeg kan pompen om het hele lichaam van het benodigde bloed te voorzien.

Diovan 160 mg filmomhulde tabletten **kunnen voor drie verschillende aandoeningen worden gebruikt:**

- **voor de behandeling van hoge bloeddruk.** Hoge bloeddruk verhoogt de belasting van het hart en de slagaders. Als dit niet wordt behandeld, kan dit de bloedvaten van hersenen, hart en nieren beschadigen en kan resulteren in een beroerte, hartfalen of nierfalen. Een hoge bloeddruk verhoogt het risico op hartinfarcten. Het verlagen van uw bloeddruk tot normale waarden verkleint het risico op het ontwikkelen van deze aandoeningen.
- **voor de behandeling van mensen die pas een hartaanval hebben gehad** (myocardinfarct). 'Recent' betekent hier tussen de 12 uur en 10 dagen.
- **voor de behandeling van symptomatisch hartfalen.** Diovan wordt gebruikt wanneer geen ACE-remmers (een geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt, of als aanvulling op ACE-remmers wanneer geen bètablokkers (een ander geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt.

Tot de verschijnselen van hartfalen horen kortademigheid en zwelling van voeten en benen als gevolg van vochtophoping. De oorzaak hiervan is dat de hartspier niet hard genoeg kan pompen om het hele lichaam van het benodigde bloed te voorzien.

Diovan 160 mg harde capsules **kunnen voor drie verschillende aandoeningen worden gebruikt:**

- **voor de behandeling van hoge bloeddruk.** Hoge bloeddruk verhoogt de belasting van het hart en de slagaders. Als dit niet wordt behandeld, kan dit de bloedvaten van hersenen, hart en nieren beschadigen en kan resulteren in een beroerte, hartfalen of nierfalen. Een hoge bloeddruk verhoogt het risico op hartinfarcten. Het verlagen van uw bloeddruk tot normale waarden verkleint het risico op het ontwikkelen van deze aandoeningen.
- **voor de behandeling van mensen die pas een hartaanval hebben gehad** (myocardinfarct). 'Recent' betekent hier tussen de 12 uur en 10 dagen.
- **voor de behandeling van symptomatisch hartfalen.** Diovan wordt gebruikt wanneer geen ACE-remmers (een geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt, of als aanvulling op ACE-remmers wanneer geen bètablokkers (een ander geneesmiddel voor de behandeling van hartfalen) kunnen worden gebruikt.
Tot de verschijnselen van hartfalen horen kortademigheid en zwelling van voeten en benen als gevolg van vochtophoping. De oorzaak hiervan is dat de hartspier niet hard genoeg kan pompen om het hele lichaam van het benodigde bloed te voorzien.

Diovan 320 mg filmomhulde tabletten **kunnen worden gebruikt**

- **voor de behandeling van hoge bloeddruk.** Hoge bloeddruk verhoogt de belasting van het hart en de slagaders. Als dit niet wordt behandeld, kan dit de bloedvaten van hersenen, hart en nieren beschadigen en kan resulteren in een beroerte, hartfalen of nierfalen. Een hoge bloeddruk verhoogt het risico op hartinfarcten. Het verlagen van uw bloeddruk tot normale waarden verkleint het risico op het ontwikkelen van deze aandoeningen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U DIOVAN INNEEMT

Neem Diovan niet in:

- als u **allergisch** (overgevoelig) bent voor valsartan of voor één van de andere bestanddelen van Diovan.
- als u een **ernstige leveraandoening** heeft
- als u **langer dan 3 maanden zwanger bent** (ook eerder in de zwangerschap is het beter om Diovan niet te gebruiken) – zie de rubriek over zwangerschap.

Als één van de hierboven genoemde situaties op u van toepassing is, neem Diovan dan niet in.

Wees extra voorzichtig met Diovan:

- als u een leveraandoening heeft.
- als u een ernstige nier- of leveraandoening heeft of als u gedialyseerd moet worden.
- als u lijdt aan een vernauwing van de nierslagader.
- als u recent een niertransplantatie heeft ondergaan (een nieuwe nier heeft gekregen).
- als u na een hartinfarct of voor hartfalen wordt behandeld; uw arts kan uw nierfunctie controleren.
- als u een ernstige andere hartziekte heeft dan hartfalen of een hartaanval.
- als u geneesmiddelen gebruikt die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen. Hieronder vallen ook kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine. Het kan nodig zijn om van tijd tot tijd de hoeveelheid kalium in uw bloed te laten controleren.
- als u lijdt aan aldosteronisme. Dit is een ziekte waarbij uw bijnieren te veel van het hormoon aldosteron produceren. Als dit bij u het geval is, dan wordt het gebruik van Diovan afgeraden.
- als u veel vocht heeft verloren (dehydratie) wat werd veroorzaakt door diarree, braken of door het gebruik van hoge doses plasmiddelen (diuretica).
- bij kinderen en jongeren (jonger dan 18 jaar) wordt het gebruik van Diovan niet aanbevolen.
- vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden). Het gebruik van Diovan wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap niet aanbevolen, en mag niet worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken als u het in die periode gebruikt (zie de rubriek over zwangerschap).

Raadpleeg uw arts vóórdát u Diovan inneemt indien één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Het effect van de behandeling kan worden beïnvloed als Diovan tegelijkertijd met bepaalde andere geneesmiddelen wordt ingenomen. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen, om andere voorzorgsmaatregelen te nemen of in sommige gevallen om te stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit geldt zowel voor geneesmiddelen op voorschrift als voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, met name:

- **andere geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen**, met name **plaspillen** (diuretica).
- **geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen**. Hieronder vallen ook kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.
- **bepaalde soorten pijnstillers** die niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (**NSAID's**) worden genoemd.
- **lithium**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van bepaalde psychische ziekten.

Als aanvulling hierop:

- als u **wordt behandeld na een hartinfarct** wordt de combinatie met **ACE-remmers** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van een hartinfarct) niet aanbevolen.
- als u **wordt behandeld voor hartfalen**, wordt de drievoudige combinatie met **ACE-remmers en bètablokkers** (medicatie ter behandeling van hartfalen) niet aanbevolen.

Als aanvulling hierop:

- als u **wordt behandeld na een hartinfarct** wordt de combinatie met **ACE-remmers** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van een hartinfarct) niet aanbevolen.
- als u **wordt behandeld voor hartfalen**, wordt de drievoudige combinatie met **ACE-remmers en bètablokkers** (medicatie ter behandeling van hartfalen) niet aanbevolen.

Inname van Diovan met voedsel en drank

U kunt Diovan met of zonder voedsel innemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

- **Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden).** Uw arts zal u normaalgesproken adviseren te stoppen met het gebruik van Diovan voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Diovan. Het gebruik van Diovan wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.
- **Licht uw arts in als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding.** Het gebruik van Diovan wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, met name als uw baby pasgeboren is, of te vroeg werd geboren.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zorg ervoor dat u weet hoe u op Diovan reageert vóórdát u een auto bestuurt, machines bedient of andere taken verricht waarvoor concentratie nodig is. Zoals veel andere geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van hoge bloeddruk, kan Diovan in zeldzame gevallen duizeligheid veroorzaken en het concentratievermogen beïnvloeden.

Belangrijke informatie over sommige bestanddelen van Diovan

3. HOE WORDT DIOVAN INGENOMEN

Volg bij het innemen van Diovan nauwgezet het advies van uw arts om het beste resultaat te verkrijgen en het risico op bijwerkingen te verkleinen. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. Mensen met een hoge bloeddruk merken hier vaak weinig van. De meesten voelen zich redelijk normaal. Daarom is het nog belangrijker dat u zich aan de afspraken met uw arts houdt, ook als u zich goed voelt.

Na een recent hartinfarct: na een hartinfarct wordt de behandeling over het algemeen al na 12 uur gestart, gewoonlijk met een lage dosis van tweemaal daags 20 mg. U krijgt een dosis van 20 mg door de tablet van 40 mg doormidden te breken. Uw arts verhoogt deze dosis gedurende een aantal weken geleidelijk tot een maximum van tweemaal daags 160 mg. De uiteindelijke dosis hangt af van wat u - als individuele patiënt - kunt verdragen.

Diovan kan tegelijkertijd met een andere behandeling voor een hartaanval worden gegeven en uw arts besluit welke behandeling voor u geschikt is.

Hartfalen: de behandeling start over het algemeen met tweemaal daags 40 mg. Uw arts verhoogt de dosis gedurende een aantal weken geleidelijk tot een maximum van tweemaal daags 160 mg. De uiteindelijke dosis hangt af van wat u - als individuele patiënt - kunt verdragen.

Diovan kan tegelijkertijd met een andere behandeling voor hartfalen worden gegeven en uw arts besluit welke behandeling voor u geschikt is.

Hoge bloeddruk: de gebruikelijke dosering is dagelijks 80 mg. In sommige gevallen kan uw arts u een hogere dosis voorschrijven (bv. 160 mg of 320 mg). Hij kan het gebruik van Diovan ook combineren met een aanvullend geneesmiddel (bv. een diureticum).

Na een recent hartinfarct: na een hartinfarct wordt de behandeling over het algemeen al na 12 uur gestart, gewoonlijk met een lage dosis van tweemaal daags 20 mg. U krijgt een dosis van 20 mg door de tablet van 40 mg doormidden te breken. Uw arts verhoogt deze dosis gedurende een aantal weken geleidelijk tot een maximum van tweemaal daags 160 mg. De uiteindelijke dosis hangt af van wat u - als individuele patiënt - kunt verdragen.

Diovan kan tegelijkertijd met een andere behandeling voor een hartaanval worden gegeven en uw arts besluit welke behandeling voor u geschikt is.

Hartfalen: de behandeling start over het algemeen met tweemaal daags 40 mg. Uw arts verhoogt de dosis gedurende een aantal weken geleidelijk tot een maximum van tweemaal daags 160 mg. De uiteindelijke dosis hangt af van wat u - als individuele patiënt - kunt verdragen.

Diovan kan tegelijkertijd met een andere behandeling voor hartfalen worden gegeven en uw arts besluit welke behandeling voor u geschikt is.

Hoge bloeddruk: de gebruikelijke dosering is dagelijks 80 mg. In sommige gevallen kan uw arts u een hogere dosis voorschrijven (bv. 160 mg of 320 mg). Hij kan het gebruik van Diovan ook combineren met een aanvullend geneesmiddel (bv. een diureticum).

U kunt Diovan met of zonder voedsel innemen. Slik Diovan in zijn geheel door met een glas water. Neem Diovan elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.

Wat u moet doen als u meer van Diovan heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u zich erg duizelig voelt en/of het gevoel heeft dat u flauwvalt, ga dan liggen en neem onmiddellijk contact op met uw arts. Wanneer u per ongeluk te veel tabletten Diovan heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het ziekenhuis.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Diovan in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u bent vergeten om een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Als het echter al bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over.

Als u stopt met het innemen van Diovan

Als u stopt met uw behandeling met Diovan kan uw ziekte verergeren. Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel tenzij uw arts dat zegt.

Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Diovan bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De bijwerkingen kunnen met een bepaalde frequentie optreden, wat hieronder wordt gedefinieerd:

- zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- vaak: komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- soms: komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
- zelden: komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- niet bekend: de frequentie kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald.

Sommige verschijnselen behoeven onmiddellijk medische zorg:

U kunt verschijnselen ervaren van angio-oedeem, zoals

- zwelling in het gezicht, van de tong of de keel
- problemen met slikken
- galbulten en moeilijkheden met ademen

Als u een van deze verschijnselen ervaart, raadpleeg dan onmiddellijk een arts.

Andere bijwerkingen zijn:

Vaak:

- posturele duizeligheid
- lage bloeddruk met verschijnselen als duizeligheid
- verminderde nierfunctie (tekenen van een nierstoornis)

Soms:

- allergische reacties met verschijnselen als huiduitslag, jeuk, duizeligheid, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of de keel, problemen met ademen of slikken, duizeligheid (verschijnselen van angio-oedeem)
- plotseling bewustzijnsverlies
- een draaierig gevoel
- een ernstig verminderde nierfunctie (tekenen van acuut nierfalen)
- spierspasmen, abnormaal hartritme (tekenen van hyperkaliëmie)
- kortademigheid, problemen met ademen tijdens liggen, zwelling van de voeten of benen (tekenen die duiden op hartfalen)
- hoofdpijn
- hoesten
- buikpijn
- misselijkheid
- diarree
- vermoeidheid
- zwakte

Niet bekend

- huiduitslag, jeuk, samen met enkele van de volgende verschijnselen: koorts, gewrichtspijn, spierpijn, gezwollen lymfeklieren en/of griepachtige verschijnselen (tekenen van serumziekte)
- paarsrode vlekken, koorts, jeuk (verschijnselen van een ontsteking van de bloedvaten, wat vasculitis wordt genoemd)
- ongewone bloeding of blauwe plekken (verschijnselen van trombocytopenie)
- spierpijn (myalgie)
- koorts, pijnlijke keel of mondzweren als gevolg van infecties (verschijnselen die duiden op een laag aantal witte bloedcellen, ook wel neutropenie genoemd)
- daling van de hemoglobinewaarde en daling van het percentage rode bloedcellen in het bloed (wat in ernstige gevallen tot bloedarmoede kan leiden)
- stijging van de kaliumwaarden in het bloed (wat in ernstige gevallen spierspasmen en een abnormaal hartritme kan veroorzaken)
- verhoging van de leverfunctiewaarden (wat op leverbeschadiging kan duiden), inclusief een
- stijging van de bilirubinewaarden in het bloed (wat in ernstige gevallen een gele huid en geel oogwit kan veroorzaken)
- stijging van de ureumwaarde in uw bloed en van de creatininewaarde in uw serum (wat op een abnormale nierfunctie kan wijzen)

De frequentie van sommige bijwerkingen kunnen afhankelijk van uw conditie. Zo werden bijvoorbeeld bijwerkingen als duizeligheid en een verminderde nierfunctie minder vaak gezien bij patiënten die voor een hoge bloeddruk werden behandeld dan bij patiënten die voor hartfalen of na een recente hartaanval werden behandeld.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIOVAN

- [Vermeldingen bewaarcondities - nationaal te implementeren]
- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik Diovan niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.
- Gebruik Diovan niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd of dat de verpakking geopend is geweest.
- Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Diovan

[Nationaal te implementeren]

Hoe ziet Diovan er uit en wat is de inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Nationaal te implementeren]