

BIJLAGE I

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

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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 Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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>
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Cyprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Cyprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Cyprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Tsjechië	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Tsjechië	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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>
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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 (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg protect	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg forte	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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>
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12 th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12 th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzac 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12 th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12 th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzac 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12 th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12 th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzac 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12 th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12 th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzac 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denemarken (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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>
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denemarken (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denemarken (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denemarken (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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 United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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 (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Letland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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>
Litouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg plêvele dengtos tabletès	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Litouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg plêvele dengtos tabletès	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Litouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg plêvele dengtos tabletès	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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>
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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>
Nederland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 40	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 80	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 160	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 320	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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 Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Roemenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg, film coated tablets	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Roemenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg, film coated tablets	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Roemenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg, film coated tablets	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Slowakije	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tsjechië (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Slowakije	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tsjechië (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Slowakije	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tsjechië (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Slowakije	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tsjechië (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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 Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Duitsland (Tel: +49-911-273-0)	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 (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</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 (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</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 (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat</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 (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

BIJLAGE II

WIJZIGINGEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diovan en geassocieerde namen 3 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 3 mg valsartan.

Hulpstoffen:

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar

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

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

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

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

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

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

Kinderen jonger dan 6 jaar

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

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

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

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

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

Pediatrisch hartfalen en recent myocardinfarct

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

Wijze van toediening

Diovan kan onafhankelijk van een maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperkaliëmie

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

Nierfunctiestoornis

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

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

Leverfunctiestoornis

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

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

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

Stenose van de arteria renalis

Bij patiënten met een bilaterale nierarteriostenose 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 nierarteriostenose, 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 arteriostenose de ureumwaarde in bloed en de creatinewaarde in serum verhogen. Daarom wordt het bewaken van de nierfunctie aanbevolen wanneer patiënten met valsartan worden behandeld.

Niertransplantatie

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

Primair hyperaldosteronisme

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

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

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

Diabetes

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

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

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

Methylparahydroxybenzoesaat

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

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

Zwangerschap

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

onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Andere aandoeningen die het renine-angiotensinesysteem stimuleren

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

Pediatrische patiënten

Verandering van farmaceutische vorm

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

Nierfunctiestoornis

Gebruik bij pediatrische patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrische dialysepatiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aanbevolen bij deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatrische patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min is niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De nierfunctie en het serumkalium moeten nauwkeurig gevolgd worden tijdens de behandeling met valsartan. Dit is vooral van toepassing wanneer valsartan wordt toegediend wanneer er andere aandoeningen zijn (koorts, dehydratie) die de nierfunctie verstoren.

Leverfunctiestoornis

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium

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

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

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

Bij gelijktijdig gebruik is voorzichtigheid vereist

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

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

Overige

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

Pediatrische patiënten

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan AIIRA's heeft plaatsgevonden, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Baby's van wie de moeder AIIRA's heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van valsartan tijdens de lactatieperiode wordt het gebruik van Diovan niet aanbevolen en gaat de voorkeur uit naar andere behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de lactatieperiode beter is vastgesteld, met name bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren of te vroeg geboren baby.

Vruchtbaarheid

Valsartan vertoonde geen negatieve effecten op de voortplanting van mannetjes- en vrouwtjesratten bij orale doses van maximaal 200 mg/kg/dag. Deze dosis is zesmaal de maximaal aanbevolen dosis voor mensen, omgerekend naar mg/m² (bij de berekening wordt uitgegaan van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg).

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

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

▪ Hypertensie

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

Pediatrische patiënten

Hypertensie

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies met 561 patiënten van 6 tot 18 jaar. Met de uitzondering van enkele gastro-intestinale aandoeningen (zoals buikpijn, misselijkheid, braken) en duizeligheid werden er geen verschillen in type, frequentie en ernst van bijwerkingen opgemerkt tussen het veiligheidsprofiel voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en het profiel eerder gerapporteerd voor volwassen patiënten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gebruik bij volwassenen

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

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

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

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

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

Hypertensie (pediatrische populatie)

Het bloeddrukverlagend effect van valsartan is bestudeerd in vier gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studies met 561 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en met 165 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 6 jaar. De voornaamste onderliggende medische klachten, welke mogelijk bijdroegen aan hypertensie bij de kinderen in deze studies, waren aandoeningen van nieren en urinewegen en obesitas.

Klinische ervaring bij kinderen van 6 jaar en ouder

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

patiënten die placebo kregen toegediend. Het dosisafhankelijke bloeddrukverlagende effect van valsartan was, in het algemeen, overeenkomstig bij alle demografische subgroepen.

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

Klinische ervaring bij kinderen jonger dan 6 jaar

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na orale toediening van alleen valsartan worden binnen 2 tot 4 uur piekplasmaconcentraties bereikt binnen 2 tot 4 uur voor tabletten en binnen 1 tot 2 uur voor drankformulering. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is respectievelijk 23% en 39% voor tabletten en drankformulering. Voedsel vermindert de blootstelling aan valsartan met ongeveer 40% (gemeten via de AUC) en de piekplasmaconcentratie (C_{max}) met ongeveer 50%, alhoewel de valsartan-plasmaconcentratie vanaf ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze verlaging van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en valsartan kan daarom zowel met als zonder voedsel worden gegeven.

Distributie:

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

Biotransformatie:

Valsartan wordt niet in hoge mate gebiotransformeerd omdat ongeveer 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een 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.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Zoals te verwachten is voor een stof met een renale klaring van slechts 30% van de totale plasmaklaring was er geen correlatie te zien tussen de nierfunctie en de systemische blootstelling aan valsartan. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring > 10 ml/min) is dosisaanpassing daarom niet nodig. Omdat er geen ervaring is opgedaan met een veilig gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min en bij patiënten die worden gedialyseerd, is bij gebruik van valsartan bij deze patiënten voorzichtigheid geboden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

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

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

Nierfunctiestoornis

Gebruik bij pediatrische patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min en bij pediatrische dialysepatiënten werd niet onderzocht; daarom wordt valsartan niet aanbevolen bij deze patiënten. Een dosisaanpassing voor pediatriche patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min is niet nodig. De nierfunctie en het serumkalium moeten nauwkeurig worden gevolgd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Pediatrische patiënten

Dagelijkse orale toediening van valsartan in doseringen zo laag als 1 mg/kg/dag (circa 10 tot 35% van de maximum aanbevolen pediatrische dosis van 4 mg/kg/dag gebaseerd op systemische blootstelling) aan neonatale/jeugdige ratten (van dag 7 tot dag 70 na geboorte) leidde tot aanhoudende irreversibele nierschade. Deze hierboven vermeldde effecten vertegenwoordigen een verwachte overdreven farmacologisch effect van ACE-remmers en type 1 angiotensine-II-antagonisten; dergelijke effecten worden gezien als ratten gedurende de eerste 13 dagen van hun leven worden behandeld. Deze periode komt overeen met 36 weken zwangerschap bij de mens, welke sporadisch tot 44 weken na bevruchting bij de mens kan worden verlengd. De jeugdige ratten in de valsartanstudie werden tot op dag 70 gedoseerd, en effecten op de volgroeiing van de nier (4 tot 6 weken na geboorte) kunnen niet uitgesloten worden. Functionele volgroeiing van de nier is een doorlopend proces gedurende het eerste levensjaar van de mens. Daarom kan een klinische relevantie bij kinderen jonger dan 1 jaar kan niet worden uitgesloten, terwijl preklinische gegevens geen zorg om de veiligheid voor kinderen ouder dan 1 jaar aangeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootte: 1 fles met 160 ml drank.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

[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 EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

DOOS/FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diovan en geassocieerde namen 3 mg/ml drank
Valsartan

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

Elke ml bevat 3 mg valsartan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose, methylparahydroxybenzoeaat (E218) en poloxamer (188) (zie bijsluiter voor aanvullende informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 fles bevat 160 ml drank.
1 toedieningskit bevat één flesadapter, één orale spuit van 5 ml en één doseerbeker van 30 ml.

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 DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

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

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Diovan en geassocieerde namen 3 mg/ml drank

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
- Instructies voor het gebruik van de orale spuit en de doseerbeker

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 3 mg/ml drank **kan worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk bij kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.** Hoge bloeddruk verhoogt de werkbelasting van hart en bloedvaten. Zonder behandeling kan dit de bloedvaten in hersenen, hart en nieren beschadigen en leiden tot beroerte, hartfalen of nierfalen. Hoge bloeddruk verhoogt de kans op een hartaanval. Het verlagen van de bloeddruk tot normaal vermindert de kans 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 die zijn vermeld aan het eind van deze bijsluiter.
- 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 een ernstige andere hartziekte heeft, kan uw arts uw nierfunctie controleren.
- 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 jonger bent dan 18 jaar en u Diovan in combinatie neemt met andere geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem remmen (geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen). Uw arts kan van tijd tot tijd uw nierfunctie en de hoeveelheid kalium in uw bloed laten controleren.
- als u lijdt aan aldosteronisme. Dit is een ziekte waarbij uw bijniere 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).
- 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 vóórdat 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 **plasmiddelen** (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.

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 vóórdat 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-oplossing

- Diovan-oplossing bevat 0,3 g **sucrose** per milliliter. Houd hiermee rekening als u diabetes mellitus hebt. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u Diovan-oplossing inneemt. De hoeveelheid sucrose in de Diovan-oplossing kan schadelijk zijn voor uw tanden.
- Diovan-oplossing bevat **methylnparahydroxybenzoesaat** (E218). Dit kan allergische reacties veroorzaken die wellicht enige tijd na inname van de oplossing optreden. De tekenen kunnen uitslag, jeuk of netelroos zijn. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, raadpleeg dan uw arts.
- Diovan-oplossing bevat **poloxamer (188)**. Dit kan uw ontlasting zachter maken.

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.

Lees de instructies aan het eind van deze bijsluiter voordat u de orale spuit of doseerbeker gebruikt.

Hoeveel innemen

Neem Diovan-oplossing eenmaal per dag in.

- Als u minder dan 35 kg weegt:
 - De gebruikelijke dosis is 20 mg valsartan (overeenstemmend met 7 ml van de oplossing).
- Als u 35 kg of meer weegt:
 - De gebruikelijke dosis is 40 mg valsartan (overeenstemmend met 13 ml van de oplossing).

In sommige gevallen is het mogelijk dat uw arts u vraagt maximaal 80 mg valsartan (overeenstemmend met 27 ml van de oplossing) in te nemen.

U kunt Diovan met of zonder voedsel innemen.

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, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en ga liggen. Wanneer u per ongeluk te veel Diovan-oplossing heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of het ziekenhuis.

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

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.

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

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 een specifieke allergische reactie (angio-oedeem), zoals

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

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

Bijwerkingen zijn:

Vaak

- duizeligheid
- lage bloeddruk met of zonder verschijnselen als duizeligheid en flauwvallen bij het opstaan
- verminderde nierfunctie (tekenen van een nierstoornis)

Soms

- angio-oedeem (zie sectie “Sommige verschijnselen behoeven onmiddellijk medische zorg”)
- plotseling bewustzijnsverlies (syncope)
- een draaierig gevoel (vertigo)
- 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

- allergische reacties met huiduitslag, jeuk en galbulten; verschijnselen van koorts, gezwollen gewrichten en gewrichtspijn, spierpijn, gezwollen lymfeklieren en/of griepachtige verschijnselen kunnen voorkomen (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 volwassen patiënten die voor een hoge bloeddruk werden behandeld dan bij volwassen patiënten die voor hartfalen of na een recente hartaanval werden behandeld.

Bijwerkingen bij kinderen en jongvolwassenen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen geconstateerd zijn.

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

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

- Het werkzame bestanddeel is valsartan.
- 1 ml drank bevat 3 mg valsartan.

- De andere bestanddelen zijn sucrose, methylparahydroxybenzoaat (E218), kaliumsorbaat, poloxamer (188), watervrij citroenzuur, natriumcitraat, kunstmatige bosbessensmaak, propyleenglycol (E1520), natriumhydroxide, zoutzuur, gezuiverd water.

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

Diovan 3 mg/ml drank is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

- De oplossing wordt geleverd in een verpakking met één geelbruine glazen fles van 180 ml met een kindveilige schroefdop en een gele veiligheidsring. De fles bevat 160 ml oplossing. Deze wordt afgeleverd met een toedieningskit die één flesadapter, één orale polypropyleen doseerspuit van 5 ml en één polypropyleen doseerbeker van 30 ml bevat.

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

[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

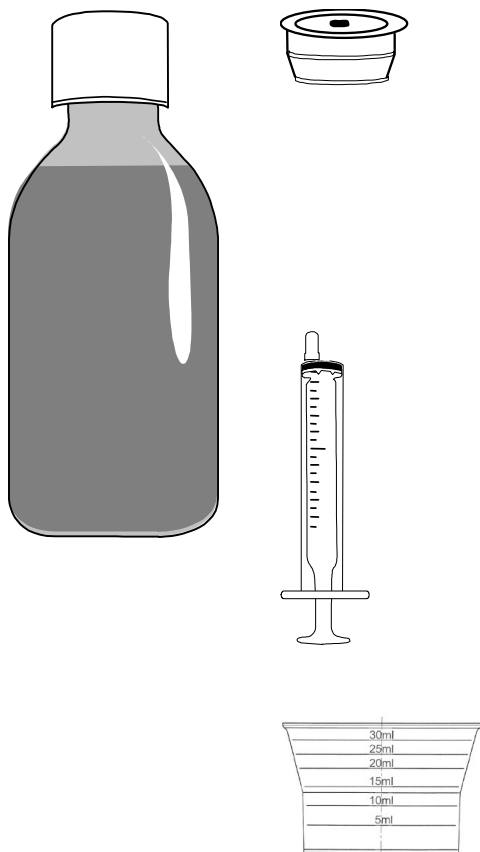
Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Nationaal te implementeren]

INSTRUCTIES VOOR HET GEBRUIK VAN DE ORALE SPUIT EN DE DOSEERBEKER

Lees deze instructies zorgvuldig door voordat u het geneesmiddel inneemt. Dit zal u helpen om de orale spuit en de doseerbeker op de juiste manier te gebruiken.

Wat gaat u gebruiken?



Een flesadapter:

- die u in de hals van de fles inbrengt.
- Zodra die is ingebracht, mag die niet worden verwijderd.

Een fles met het geneesmiddel:

- met een kindveilige schroefdop.
- Schroef de dop na gebruik altijd terug op de fles.

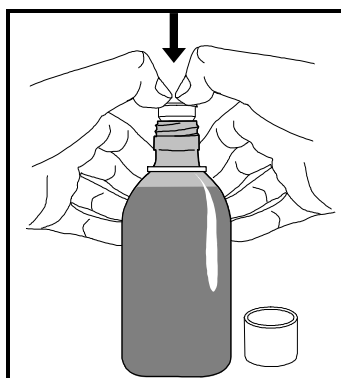
Een orale doseerspuut:

- die uit een helder plastic buisje bestaat met een zuiger erin.
- De orale spuit past in de flesadapter en wordt gebruikt om de vereiste hoeveelheid van het geneesmiddel uit de fles af te meten. Telkens u een nieuwe fles met geneesmiddel begint te gebruiken, moet u een nieuwe flesadapter en orale doseerspuut gebruiken.

Een doseerbeker:

- die kan worden gebruikt als de spuit voor de voorgeschreven dosis meerdere keren moet worden gevuld.
- Plaats de doseerbeker na gebruik en reiniging altijd terug op de dop.

De flesadapter op een nieuwe fles met geneesmiddel passen

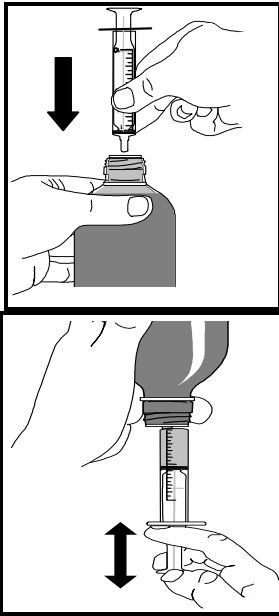


1. Neem de dop van de fles door die **stevig** naar beneden te drukken en linksom te draaien (zoals boven op de dop wordt getoond).
2. Houd de open fles rechtop op een tafel, druk de flesadapter zo ver als mogelijk is **stevig** in de hals van de fles.

Opmerking: Het kan zijn dat u de flesadapter niet volledig naar beneden kunt drukken, maar dat is niet erg omdat die verder in de fles wordt geduwd wanneer u de dop er terug op schroeft.

3. Schroef de dop terug op de fles.

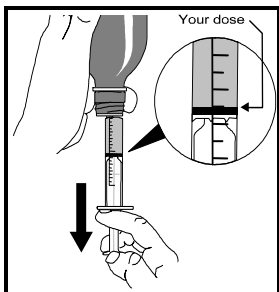
Een dosis geneesmiddel klaarmaken



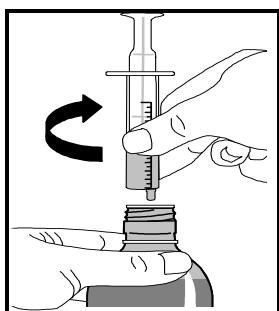
4. Neem de dop van de fles door die **stevig** naar beneden te drukken en linksom te draaien (zoals boven op de dop wordt getoond).
5. Controleer of de zuiger volledig in de orale spuit is geduwd.
6. Houd de fles rechtop, breng de orale spuit **stevig** in de flesadapter in.
7. Houd de orale spuit op zijn plaats, draai de fles en orale spuit voorzichtig ondersteboven.
8. Voordat u uw dosis afmeet, moeten alle grote luchtbelllen die zich in de orale spuit bevinden eruit verwijderd worden. Doe daarvoor het volgende:
 - Trek de zuiger helemaal naar buiten zodat de orale spuit zich met geneesmiddel vult.
 - Duw vervolgens de zuiger helemaal terug erin, zodat die opnieuw leeg is.

Een dosis geneesmiddel afmeten

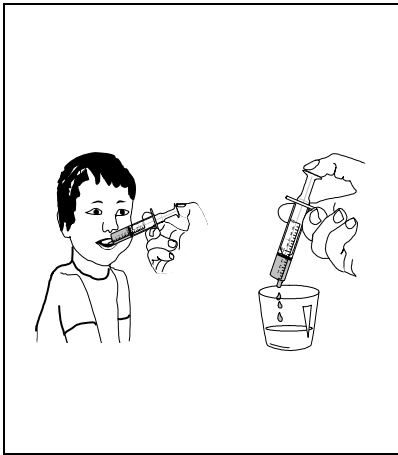
Opmerking: De totale hoeveelheid oplossing die in de orale spuit kan worden afgemeten, is 5 ml. Afhankelijk van de voorgeschreven dosis kan het nodig zijn om stap 10 tot 16 meerdere keren te herhalen. Als bijvoorbeeld een dosis van 13 ml is voorgeschreven, zal het noodzakelijk zijn om de oplossing in drie afzonderlijke stappen af te meten: 5 ml + 5 ml + 3 ml.



9. Lokaliseer de markering op de orale spuit die overeenstemt met de benodigde hoeveelheid van het geneesmiddel.
10. Trek de zuiger er langzaam uit tot de bovenste rand van de zwarte ring aan de binnenkant exact overeenkomt met de markering.
11. Draai de fles en orale spuit voorzichtig tot ze weer rechtop staan.
12. Neem de orale spuit uit de flesadapter door die er zachtjes uit te draaien.



Het geneesmiddel innemen



13. Ga rechtop zitten.

14. Steek het uiteinde van de orale spuit in de mond.

15. Druk de zuiger langzaam in en slik het geneesmiddel rechtstreeks uit de orale spuit in.

16. Als voor de voorgeschreven dosis de spuit meerdere keren moet worden gevuld, **kunt u de afgemeten doses van het geneesmiddel van de spuit in de doseerbeker ledigen** en dan het totale volume van de oplossing controleren.

17. Drink de oplossing meteen helemaal op.

18. Plaats de kindveilige schroefdop na gebruik terug op de fles.

19. Hoe de orale spuit reinigen:

- Wrijf de buitenkant van de orale spuit schoon met een schoon, droog doekje.
- Doe dit telkens nadat u de orale spuit hebt gebruikt.

20. Hoe de beker reinigen:

- Spoel de beker met schoon water.
- Maak de beker droog met een schoon doekje en plaats het terug op de dop van de fles.

BIJLAGE III

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

De nationale bevoegde instanties dienen ervoor te zorgen dat de volgende voorwaarden door de vergunninghouder worden vervuld:

De aanvrager zegt het volgende toe:

- Indienen van een risicobeheerplan (of een update ervan) op nationaal niveau voor Diovan, waarbij rekening wordt gehouden met de nieuwe pediatrische gegevens en de aanbevelingen van het CHMP. Het risicobeheerplan dient het volgende te bevatten:
 - In de veiligheidsspecificatie:
 - resultaten van veiligheidsonderzoeken onder jongeren aangaande het risico op nefrotoxiciteit en wat dat betekent voor het gebruik bij verschillende pediatrische groepen;
 - pediatrische blootstelling bij klinische onderzoeken en bij postmarketing-gebruik naar leeftijdsgroep, indicatie (waaronder gebruik buiten de goedgekeurde indicaties), dosis, gebruiksduur, geslacht en etniciteit.
 - Als veiligheidsproblemen:
 - vastgestelde risico's: hyperkaliëmie en hypotensie;
 - potentiële risico's: verminderde nierfunctie, verhoging van leverfunctiewaarden, overgevoeligheid waaronder angio-oedeem en serumziekte, verlaagde hemoglobine/hematocriet en medicatiefouten waaronder overdosering;
 - ontbrekende informatie: klinisch beheer en gebruik van farmacotherapie bij pediatrisch hartfalen, recent pediatrisch myocardinfarct, pediatrische hypertensie met verminderde nierfunctie (GFR < 30 ml/min) en pediatrische hypertensie met licht tot matig verminderde leverfunctie;
 - gebruik bij kinderen jonger dan zes jaar;
 - noodzaak tot aanpassen van de dosis wanneer overgestapt wordt tussen orale oplossing en tabletten.
 - In het geneesmiddelenbewakingsplan:
 - gerichte checklists voor de follow-up van de hierboven genoemde schadelijke effecten als potentiële risico's bij de pediatrische populatie;
 - een onderzoek dat hoofdzakelijk gericht is op het vaststellen van de veiligheid op lange termijn bij pediatrische patiënten met of zonder chronische nierinsufficiëntie. Het onderzoeksprotocol wordt door de aanvrager in het tweede kwartaal van 2010 ter goedkeuring bij het CHMP ingediend, met inbreng van het PDCO. Het onderzoeksrapport wordt voor het eerste kwartaal van 2014 afgerond;
 - een artsenonderzoek naar klinisch beheer en gebruik van geneesmiddelen bij pediatrische patiënten met hartfalen. Het uiteindelijke onderzoeksrapport dient uiterlijk in het laatste kwartaal van 2010 te worden ingediend;
 - een langetermijnonderzoek onder de jongere leeftijdsgroep (een tot vijf jaar oud). De aanvrager zal aan de hand van het wetenschappelijke advies van het CHMP en met betrokkenheid van het PDCO voor technische bijstand een wetenschappelijke dialoog starten, met als doel om meer inzicht te krijgen in een klinisch onderzoek naar hypertensie bij jongere kinderen die valsartan krijgen toegediend en om doelen te stellen en parameters te ontwerpen voor het onderzoek naar de werkzaamheid bij deze populatie. Als er uit de dialoog een uitvoerbaar en wederzijds overeengekomen onderzoeksplan voorkomt, zal er binnen één jaar een nieuw onderzoek worden gestart;
 - er dient een vergelijkend onderzoek naar de biologische beschikbaarheid te worden uitgevoerd, waarmee de relatieve dosering van de tabletten en de orale oplossing wordt bevestigd. Het onderzoeksrapport wordt uiterlijk in het vierde kwartaal van 2010 afgerond.

- Opnieuw starten met de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor Diovan, als volgt:
 - halfjaarlijkse periodieke veiligheidsverslagen totdat er twee volledige jaren aan ervaring met de pediatrische indicatie in de EU is opgedaan;
 - jaarlijkse periodieke veiligheidsverslagen gedurende de volgende twee jaar;
 - daarna indiening met tussenpozen van drie jaar.

De periodieke veiligheidsverslagen dienen gericht te zijn op het gebruik bij de pediatrische populatie.