1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valsartan dura 40 mg Filmtabletten
Valsartan dura 80 mg Filmtabletten
Valsartan dura 160 mg Filmtabletten
Valsartan dura 320 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Valsartan dura 40 mg Filmtabletten:
Eine Filmtablette enthält 40 mg Valsartan.

Valsartan dura 80 mg Filmtabletten:
Eine Filmtablette enthält 80 mg Valsartan.

Valsartan dura 160 mg Filmtabletten:
Eine Filmtablette enthält 160 mg Valsartan.

Valsartan dura 320 mg Filmtabletten:
Eine Filmtablette enthält 320 mg Valsartan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Valsartan dura 40 mg Filmtabletten:
Gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten (9,2 x 3,7 mm) mit eingeprägten „VN“ und „1“ auf den jeweiligen Seiten der Bruchrille sowie mit eingeprägtem „M“ auf der Rückseite der Filmtablette.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Valsartan dura 80 mg Filmtabletten:
Blass-rote, runde, bikonvexe Filmtabletten (8,2 mm) mit abgeschrägten Kanten und einer Bruchkerbe auf einer Seite sowie mit eingeprägtem „M“ über „VN2“ auf der anderen Seite der Filmtablette.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Valsartan dura 160 mg Filmtabletten:
Gelbe/dunkelgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten (14,2 x 5,7 mm) mit abgeschrägten Kanten sowie mit eingeprägtem „M“ auf der linken Seite der Bruchkerbe und „VN3“ auf der anderen Seite der Filmtablette.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Valsartan dura 320 mg Filmtabletten:
Dunkelgrau-violette, ovale, bikonvexe Filmtabletten (17,7 x 8,2 mm) mit abgeschrägten Kanten sowie mit eingeprägtem „VN 4“ auf einer Seite und „M“ auf der anderen Seite der Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie (nur 40 mg):
Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren.

Hypertonie (nur 80 mg, 160 mg und 320 mg)
Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen und der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)
Behandlung von klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder einer asymptomatischen, links-ventrikulären systolischen Dysfunktion nach einem vor kurzem (12 Stunden bis 10 Tage) aufgetretenen Myokardinfarkt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Herzinsuffizienz (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)
Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Betablockern als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht angewendet werden können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie (nur 80 mg, 160 mg und 320 mg)
Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Valsartan einmal täglich. Eine antihypertensive Wirkung wird im Wesentlichen innerhalb

von 2 Wochen erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird nach 4 Wochen beobachtet. Bei einigen Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wurde, kann die Dosis auf 160 mg erhöht werden, maximal jedoch auf 320 mg.

Valsartan kann auch zusammen mit anderen Antihypertensiva gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Die zusätzliche Gabe eines Diuretikums wie Hydrochlorothiazid senkt den Blutdruck bei diesen Patienten noch stärker.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)
Bei klinisch stabilen Patienten kann mit der Behandlung bereits 12 Stunden nach einem Myokardinfarkt begonnen werden. Nach einer initialen Dosis von zweimal täglich 20 mg sollte die Valsartan-Dosis im Verlauf der nächsten Wochen schrittweise auf zweimal täglich 40 mg, 80 mg und 160 mg Valsartan erhöht werden. Die Startdosis steht als teilbare 40-mg-Filmtablette zur Verfügung.

Die maximale Zieldosis beträgt zweimal täglich 160 mg Valsartan. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass die Patienten innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn eine Dosis von zweimal täglich 80 mg Valsartan erreichen. Die maximale Zieldosis von zweimal täglich 160 mg Valsartan sollte, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit, innerhalb von 3 Monaten erreicht werden. Wenn eine symptomatische Hypotonie oder eine Nierenfunktionsstörung auftritt, ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.
Zur Nachbehandlung eines Herzinfarkts kann Valsartan zusammen mit anderen Arzneistoffen wie z. B. Thrombolytika, Acetylsalicylsäure, Beta-Blockern, Statinen und Diuretika angewendet werden. Die Kombination mit ACE-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Bei der Untersuchung von Patienten nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion durchgeführt werden.

Herzinsuffizienz (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)
Die empfohlene Startdosis beträgt zweimal täglich 40 mg Valsartan. Die Dosis sollte dann schrittweise, in Intervallen von mindestens 2 Wochen, bis zur höchsten vom Patienten tolerierten Dosis, nämlich zunächst auf zweimal täglich 80 mg Valsartan und dann auf zweimal täglich 160 mg Valsartan gesteigert werden. Bei gleichzeitiger Gabe eines Diuretikums sollte eine Dosisreduktion des Diuretikums in Betracht gezogen werden. In klinischen Studien betrug die maximale tägliche Dosis 320 mg Valsartan in geteilten Dosen.

Valsartan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz gegeben werden. Allerdings wird die Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, Valsartan und einem Beta-Blocker oder Kalium-sparenden Diuretikum nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Bei Untersuchungen von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer auch die Nierenfunktion überprüft werden.

Weitere Informationen zu speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten
Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung
Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >10 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Diabetes mellitus
Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung
Valsartan ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, mit Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

Pädiatrische Patienten

Hypertonie bei pädiatrischen Patienten
Für Kinder und Jugendliche, die nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, wird die Anwendung von Valsartan Lösung zum Einnehmen empfohlen. Die systemische Verfügbarkeit und die Plasmaspitzenkonzentration von Valsartan sind bei der Lösung 1,7-fach bzw. 2,2-fach höher als bei den Tabletten.

Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren
Für Valsartan Tabletten beträgt die Startdosis beträgt 40 mg einmal täglich bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 35 kg und 80 mg einmal täglich bei einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr. Die Dosis sollte auf der Basis des Ansprechens des Blutdrucks und der Verträglichkeit angepasst werden. Bezüglich der Höchstdosen, die in klinischen Prüfungen geprüft wurden, wird auf die folgende Tabelle verwiesen.
Höhere als die in der Tabelle aufgelisteten Dosierungen wurden nicht untersucht und werden daher nicht empfohlen.

Gewicht	In klinischen Studien geprüfte Höchstdosis von Tabletten
≥18 kg bis <35 kg	80 mg
≥35 kg bis <80 kg	160 mg

≥80 kg bis ≤160 kg	320 mg

Für Kinder, die bereits vor dem 6. Lebensjahr Valsartan erhalten haben, beachten Sie bitte die Dosierung für Valsartan Lösung zum Einnehmen (Kinder im Alter von 1 bis unter 6 Jahren).

Kinder unter 6 Jahren
Für Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren und für Kinder, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken von Tabletten haben, wird Valsartan Lösung zum Einnehmen empfohlen. Die verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valsartan bei Kindern unter 1 Jahr wurden nicht nachgewiesen.

Wechsel von Valsartan Lösung zum Einnehmen auf Valsartan Tabletten
Wenn der Wechsel von Valsartan Lösung zum Einnehmen auf Valsartan Tabletten als klinisch notwendig angesehen wird, sollte initial die gleiche Dosis in Milligramm gegeben werden. Anschließend sollte eine häufige Messung des Blutdrucks unter Berücksichtigung einer möglichen Unterdosierung erfolgen. Die Dosis sollte dann auf Basis des Ansprechens des Blutdrucks und der Verträglichkeit titriert werden.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörungen
Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min und pädiatrischen Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis unter 18 Jahren mit Leberfunktionsstörungen
Wie bei Erwachsenen ist Valsartan bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, mit Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrung mit Valsartan bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

Pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz und nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt
Valsartan wird wegen fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht für die Behandlung der Herzinsuffizienz und zur Nachbehandlung eines Myokardinfarktes bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung
Valsartan kann unabhängig von einer Mahlzeit gegeben und sollte mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan dura mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie
Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die die Kaliumspiegel erhöhen (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Gegebenenfalls ist auf eine engmaschige Überwachung der Kaliumspiegel zu achten.

Nierenfunktionsstörung
Es gibt keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <10 ml/min und Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen. Daher sollte Valsartan bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >10 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von ARB – einschließlich Valsartan – oder ACE-Hemmern mit Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten mit Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte Valsartan mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Natrium- und/oder Volumenmangel
Bei Patienten mit schwerem Natriummangel und/oder Volumenmangel (z. B. bei hochdosiertem Diuretikum) kann in seltenen Fällen bei Beginn der Behandlung mit Valsartan eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan auszugleichen, beispielsweise durch eine Reduzierung der Diuretika-Dosierung.

Nierenarterienstenose
Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere ist eine sichere Anwendung von Valsartan nicht nachgewiesen worden.
Die kurzzeitige Anwendung von Valsartan bei 12 Patienten mit renovaskulärer Hypertonie infolge einer einseitigen Nierenarterien-

stenose beeinflusste die renale Hämodynamik, Serumkreatinin oder Blutharnstoffwerte nicht signifikant. Da andere Wirkstoffe, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte erhöhen können, wird als Sicherheitsmaßnahme eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen.

Nierentransplantation
Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Valsartan bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Primärer Hyperaldosteronismus
Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit Valsartan behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nicht aktiviert ist.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie
Wie alle Vasodilatatoren sollte Valsartan bei Patienten mit Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Schwangerschaft
Eine Behandlung mit AIIRAs sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)
Es ergaben sich keine Hinweise auf einen zusätzlichen klinischen Nutzen durch eine gemeinsame Anwendung von Captopril und Valsartan. Hingegen nahm das Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien zu (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Deshalb wird die kombinierte Anwendung von Valsartan mit einem ACE-Hemmer nicht empfohlen.
Die Initialbehandlung von Patienten mit Valsartan nach einem Myokardinfarkt sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei der Untersuchung von Patienten nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).
Die Anwendung von Valsartan bei Patienten nach Myokardinfarkt führt häufig zu einer Blutdrucksenkung. Ein Therapieabbruch aufgrund einer andauernden symptomatischen Hypotonie ist jedoch im Allgemeinen nicht erforderlich, sofern die Dosierungsanleitung eingehalten wird (siehe Abschnitt 4.2).

Herzinsuffizienz (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)
Bei Anwendung von Valsartan dura in Kombination mit einem ACE-Hemmer kann sich das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Hypotonie, Hyperkaliämie und Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens), erhöhen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurde für die Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Beta-Blocker und Valsartan dura kein klinischer Nutzen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Diese Kombination erhöht offensichtlich das Risiko für unerwünschte Ereignisse und wird daher nicht empfohlen. Eine Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, einem Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Valsartan wird ebenfalls nicht empfohlen. Solche Kombinationen sollten nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck angewendet werden.

Bei Beginn der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. Die Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer auch eine Überprüfung der Nierenfunktion umfassen (siehe Abschnitt 4.2).
Valsartan dura bewirkt bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig eine gewisse Blutdrucksenkung. Allerdings ist ein Behandlungsabbruch wegen andauernder symptomatischer Hypotonie in der Regel nicht erforderlich, sofern die Hinweise zur Dosierung befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen kann (z. B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz), war die Behandlung mit ACE-Hemmern mit Oligurie und/oder fortschreitender Azotämie sowie in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/oder Tod des Patienten verbunden. Da Valsartan ein Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwendung von Valsartan dura mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion verbunden sein kann.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Sonstige Erkrankungen, die das Renin-Angiotensin-System stimulieren
Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-System abhängen kann (z. B. Patienten mit einer schweren Stauungsinsuffizienz des Herzens), wurde die Behandlung mit ACE-Hemmern mit einer Oligurie und/oder progredient verlaufenden Azotämie in Verbindung gebracht, in seltenen Fällen sogar mit akutem Nierenversagen und/oder Tod. Da Valsartan ein Angiotensin-II-Antagonist ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwendung von Valsartan eine Einschränkung der Nierenfunktion mit sich bringen kann.

Patienten mit Angioödem in der Krankengeschichte
Unter Behandlung mit Valsartan traten Angioödeme auf, einschließlich Schwellung von Kehlkopf und Stimmritze, die zu einem Verschluss der Atemwege und/oder zu Schwellung von Gesicht, Lippen, Rachen und/ oder Zunge führten. Bei einigen der betroffenen

Patienten kam es bereits in der Vergangenheit unter Anwendung anderer Arzneimittel, einschließlich ACE-Hemmern, zu einem Angioödem.
Valsartan muss bei Patienten, bei denen ein Angioödem auftritt, sofort abgesetzt und darf nicht erneut angewendet werden.

Intestinales Angioödem
Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, [einschließlich Valsartan] behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Valsartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Pädiatrische Patienten

Nierenfunktionsstörung
Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min und pädiatrischen Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten während der Behandlung mit Valsartan engmaschig überwacht werden. Dies gilt besonders, wenn Valsartan bei Vorhandensein von sonstigen Zuständen (Fieber, Dehydrierung), die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, gegeben wird. Die gleichzeitige Anwendung von ARB – einschließlich Valsartan – oder ACE-Hemmern mit Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Leberinsuffizienz
Wie bei Erwachsenen ist Valsartan bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, mit Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrung mit Valsartan bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

Valsartan dura Filmtabletten enthalten Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

Geruch und/oder Geschmack von Valsartan dura Filmtabletten
Patienten können möglicherweise feststellen, dass dieses Arzneimittel einen ungewöhnlichen Geruch und/oder Geschmack hat. Dies ist normal und charakteristisch für den Wirkstoff Valsartan.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit ARB, ACE-Hemmern oder Aliskiren

Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) – einschließlich Valsartan – oder Hemmern des Angiotensin Converting Enzyme (ACE-Hemmern) mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

Lithium
Eine reversible Zunahme der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität von Lithium wurde unter gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Valsartan, berichtet. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen. Wird auch ein Diuretikum verwendet, kann das Risiko einer Lithiumtoxizität vermutlich weiter erhöht sein.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die die Kaliumspiegel erhöhen können

Wenn ein die Kaliumspiegel beeinflussendes Arzneimittel in kombinierter Anwendung mit Valsartan für notwendig erachtet wird, wird eine regelmäßige Kaliumkontrolle empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von

Nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAIDs) einschließlich selektiven COX-2- Hemmern, Acetylsalicylsäure >3 g/Tag) und nicht selektiven NSAIDs
Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Transporter
In-vitro-Daten zeigen, dass Valsartan ein Substrat der hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1/OATP1B3 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von Hemmern der Aufnahmetransporter (z. B. Rifampicin, Ciclosporin) oder der Efflux-Transporter (z. B. Ritonavir) kann die systemische Verfügbarkeit von Valsartan steigern. Zu Beginn und bei Absetzen einer gleichzeitigen Behandlung mit diesen Wirkstoffen ist entsprechende Vorsicht geboten.

Sonstiges
In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen von Valsartan wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen mit den folgenden mit Valsartan angewendeten Substanzen gefunden: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin und Glibenclamid.

Pädiatrische Patienten
Bei der Hypertonie von Kindern und Jugendlichen, bei denen zugrunde liegende renale Auffälligkeiten häufig vorkommen, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Valsartan und anderen Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System hemmen und zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen können. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten engmaschig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.
Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit
Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Valsartan in der Stillzeit vorliegen, wird Valsartan nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeburten gestillt werden.

Fertilität
Valsartan hatte keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag. Dies ist das 6-Fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/m^2-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit Hypertonie war die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen zwischen Valsartan und Placebo vergleichbar. Die Inzidenz der Nebenwirkungen schien dabei nicht von der Dosis oder der Behandlungsdauer abhängig zu sein und wurde auch durch Geschlecht, Alter oder Rasse nicht beeinflusst.

Die im Rahmen von klinischen Studien, der Anwendung nach der Marktzulassung sowie Laboruntersuchungen berichteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Organklasse aufgelistet.

Nebenwirkungen werden in absteigender Folge nach ihrer Häufigkeit angegeben, wobei die häufigsten als erste gemäß folgender Konvention genannt werden:
Sehr häufig (≥1/10);
Häufig (≥1/100, <1/10);
Gelegentlich (≥1/1 000, <1/100);
Selten (≥1/10 000, <1/1 000);
Sehr selten (<1/10 000);
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Für alle im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen nach Marktzulassung und Laboruntersuchungen berichteten Nebenwirkungen ist die Anwendung einer Häufigkeit nicht möglich. Daher werden diese mit der Häufigkeit „nicht bekannt" angegeben.

- Hypertonie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliums, Hyponatriämie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Abdominale Schmerzen
Sehr selten	Intestinales Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte mit Erhöhung des Serumbilirubins
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Nicht bekannt	Angioödem, bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Niereninsuffizienz und Einschränkung der Nierenfunktion, Erhöhung des Serumkreatinins
Allgemeine Erkrankungen	
Gelegentlich	Erschöpfung

Pädiatrische Patienten

Hypertonie

Die antihypertensive Wirkung von Valsartan wurde in zwei randomisierten, doppelblinden klinischen Studien (beide mit einer Verlängerungsphase oder Verlängerungsstudie) und einer offenen Studie untersucht. An diesen Studien nahmen 771 pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit oder ohne chronischer Nierenerkrankung (CKD) teil, von denen 560 Patienten Valsartan erhielten. Mit Ausnahme einzelner gastrointestinaler Erkrankungen (wie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) und Schwindel wurden im Hinblick auf Typ, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse keine relevanten Unterschiede zwischen dem Sicherheitsprofil für pädiatrische Patienten von 6 bis unter 18 Jahren und dem bislang für erwachsene Patienten beobachteten Sicherheitsprofil identifiziert.

Die neurokognitive Beurteilung und die Auswertung der Entwicklung von pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren zeigte insgesamt keinen klinisch relevanten negativen Einfluss von Valsartan nach Behandlung über bis zu einem Jahr.

Eine gepoolte Analyse wurde für 560 hypertensive pädiatrische Patienten (Alter: 6-17 Jahre) durchgeführt, die Valsartan als Monotherapie [n=483] oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva [n=77] erhielten. Von diesen 560 Patienten hatten 85 (15,2%) eine CKD (GFR zu Beginn der Studie <90 ml/min/1,73 m^2). Insgesamt brachen 45 (8,0%) der Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Bei 111 (19,8%) Patienten traten Nebenwirkungen auf. Am häufigsten waren dies Kopfschmerzen (5,4%), Schwindel (2,3%) und Hyperkaliämie (2,3%). Bei Patienten mit CKD waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Hyperkaliämie (12,9%), Kopfschmerzen (7,1%), erhöhte Serumkreatininwerte (5,9%) und Hypotonie (4,7%). Bei Patienten ohne CKD waren Kopfschmerzen (5,1%) und Schwindel (2,7%) die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. Nebenwirkungen wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die Valsartan in Kombination mit anderen Antihypertensiva erhielten als unter Monotherapie mit Valsartan.

Die antihypertensive Wirkung von Valsartan bei Kindern im Alter von 1 bis unter 6 Jahren wurde in drei randomisierten, doppelblinden klinischen Studien untersucht (jeweils gefolgt von einer Erweiterungsphase). In der ersten Studie mit 90 Kindern im Alter von 1 bis unter 6 Jahren wurden zwei Todesfälle und isolierte Fälle von deutlichen Anstiegen der Lebertransaminasen beobachtet. Diese Fälle traten in einer Population mit signifikanten Begleiterkrankungen auf. Ein kausaler Zusammenhang mit Valsartan wurde nicht festgestellt. In den beiden folgenden Studien, in die 202 Kinder von 1 bis unter 6 Jahren randomisiert wurden, traten keine signifikanten Anstiege der Lebertransaminasen oder Todesfälle im Zusammenhang mit der Valsartan-Behandlung auf.
In einer gepoolten Analyse der beiden nachfolgenden Studien mit 202 hypertensiven Kindern (im Alter von 1 bis unter 6 Jahren) erhielten alle Patienten eine Valsartan-Monotherapie in den Doppelblindphasen (ohne Placebo-Entzugsphase). Von diesen nahmen 186 Patienten entweder an einer Erweiterungsstudie oder an einer offenen Studie teil. Von den 202 Patienten hatten 33 (16,3 %) eine CKD (Ausgangswert eGFR < 90 ml/min). In der Doppelblindphase brachen zwei Patienten (1 %) wegen einer Nebenwirkung die Studie ab. In der offenen Studie oder Erweiterungsphase brachen vier Patienten (2,1 %) wegen einer Nebenwirkung ab. In der Doppelblindphase erlitten 13 (7,0 %) Patienten mindestens eine Nebenwirkung. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erbrechen n=3 (1,6 %) und Durchfall n=2 (1,1 %). In der CKD-Gruppe gab es eine Nebenwirkung (Diarrhöe). In der offenen Phase hatten 5,4 % der Patienten (10/186) mindestens eine Nebenwirkung. Die häufigste Nebenwirkung war ein verminderter Appetit, der von zwei Patienten berichtet wurde (1,1 %). Sowohl in der Doppelblind- als auch in der offenen Phase wurde Hyperkaliämie für einen Patienten in jeder Phase berichtet. Es gab keine Fälle von Hypotonie oder Schwindelgefühl in der Doppelblind- oder offenen Phase.

Hyperkaliämie wurde häufiger bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis unter 18 Jahren mit einer zugrunde liegenden chronischen Nierenerkrankung (CKD) beobachtet. Das Risiko einer Hyperkaliämie ist möglicherweise bei Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren höher als im Vergleich zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren.

Das Sicherheitsprofil, das in kontrollierten klinischen Studien an erwachsenen Patienten nach Myokardinfarkt und/oder Herzinsuffizienz gesehen wurde, unterscheidet sich vom allgemeinen Sicherheitsprofil bei Hypertonikern. Dies kann mit der jeweiligen Grunderkrankung der Patienten zusammenhängen. Nebenwirkungen, die bei erwachsenen Patienten nach Myokardinfarkt und/oder Patienten mit Herzinsuffizienz auftraten, sind im Folgenden aufgeführt:

- Nach einem Myokardinfarkt und/oder bei Herzinsuffizienz (nur bei erwachsenen Patienten untersucht)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hyperkaliämie
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliums, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Schwindel bei Lagewechsel
Gelegentlich	Synkope, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, orthostatischer Hypotonus
Nicht bekannt	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Übelkeit, Diarrhö
Sehr selten	Intestinales Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Angioödem
Nicht bekannt	bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung
Gelegentlich	Akute Niereninsuffizienz, Erhöhung des Serumkreatinins
Nicht bekannt	Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs
Allgemeine Erkrankungen	
Gelegentlich	Asthenie, Erschöpfung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: https://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Eine Überdosierung mit Valsartan kann eventuell eine ausgeprägte Hypotonie verursachen, die unter Umständen zu Bewusstseinsbeeinträchtigung, Kreislaufkollaps und/oder -schock führen kann.

Behandlung
Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte.

Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert werden und Salz- und Plasmaersatzmittel rasch verabreicht werden. Eine Elimination von Valsartan durch Hämodialyse ist nicht zu erwarten.

5. PHARMAKOLIGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, rein, ATC-Code: C09C A03

Wirkmechanismus:
Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Valsartan besitzt eine selektive Wirkung auf den AT_1-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der AT_1-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT_2-Rezeptor, der die Wirkung des AT_1-Rezeptors auszugleichen scheint.

Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT_1-Rezeptor aus. Seine Affinität für den AT_1-Rezeptor ist ungefähr 20.000-fach stärker als die für den AT_2-Rezeptor. Valsartan hat keine Wirkung auf andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut. Da es keinen Effekt auf ACE hat und die Wirkung von Bradykinin bzw. Substanz P nicht verstärkt, ist für Angiotensin-II-Antagonisten ein Husten nicht zu erwarten. In vergleichenden klinischen Studien mit Valsartan und einem ACE-Hemmer war die Häufigkeit von trockenem Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer ($p < 0,05$) als bei denen, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (2,6 % vs. 7,9 %). In einer klinischen Studie an Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5 %, unter einem Thiazid-Diuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ($p < 0,05$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:
Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)
Die „Valsartan In Acute myocardial iNfarcTion"-(VALIANT)-Studie war eine randomisierte, kontrollierte, multinationale, doppelblinde Studie mit 14.703 Patienten nach akutem Myokardinfarkt und Anzeichen, Symptomen oder radiologischen Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz und/oder Hinweisen auf eine links-ventrikuläre, systolische Dysfunktion (Ejektionsfraktion ≤40 % [Radionukleotid-Ventrikulographie] bzw. ≤35 % [Echokardiographie oder ventrikuläre Kontrastangiographie]). Innerhalb eines Zeitraums von 12 Stunden bis 10 Tagen nach dem Auftreten der Symptome eines Myokardinfarkts wurden die Patienten auf eine der drei folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: Valsartan, Captopril oder die Kombination aus Valsartan und Captopril. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 2 Jahre. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten der Gesamtmortalität.
Valsartan war in Bezug auf eine Reduktion der Gesamtmortalität nach einem Myokardinfarkt genauso wirksam wie Captopril. Die Gesamtmortalität war in den drei Gruppen vergleichbar und betrug in der Valsartan-Gruppe 19,9 %, in der Captopril-Gruppe 19,5 % und in der Valsartan-plus-Captopril-Gruppe 19,3 %. Die Kombination von Valsartan und Captopril erbrachte keinen weiteren Nutzen

gegenüber einer Behandlung mit Captopril alleine. Bei der Gesamtmortalität wurden, unabhängig von Alter, Geschlecht, Rasse, Basistherapie und Grunderkrankung, keine Unterschiede zwischen Valsartan und Captopril festgestellt. Valsartan verlängerte auch die Zeit bis zum Auftreten von bzw. verringerte die kardiovaskuläre Mortalität, die Hospitalisierung wegen eines Herzversagens, das Auftreten eines erneuten Myokardinfarktes, eines Herzstillstandes mit Reanimation und nicht tödlicher Myokardinfarkte (sekundärer zusammengesetzter Endpunkt).

Das Sicherheitsprofil von Valsartan entsprach dem klinischen Verlauf der Patienten, die im Rahmen eines kurz zuvor aufgetretenen Myokardinfarktes behandelt wurden. Im Hinblick auf die Nierenfunktion wurde eine Verdopplung des Serumkreatinins bei 4,2 % der mit Valsartan behandelten Patienten, bei 4,8 % der mit Valsartan plus Captopril behandelten Patienten und bei 3,4 % der mit Captopril behandelten Patienten festgestellt. Therapieabbrüche aufgrund unterschiedlicher Nierenfunktionsstörungen traten bei 1,1 % der mit Valsartan behandelten Patienten, bei 1,3 % der mit Valsartan plus Captopril behandelten Patienten und bei 0,8 % der mit Captopril behandelten Patienten auf. Bei der Untersuchung von Patienten nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion durchgeführt werden.

Es gab keine Unterschiede hinsichtlich Gesamt- oder kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität, wenn Beta-Blocker zusammen mit der Kombination Valsartan plus Captopril oder mit Valsartan bzw. Captopril alleine verabreicht wurden. Unabhängig von der Behandlung war die Mortalität in der Gruppe von Patienten, die mit einem Beta-Blocker behandelt wurden, geringer. Dies weist darauf hin, dass die bekannten Vorteile einer Behandlung dieser Patienten mit Beta-Blockern in der Studie erhalten blieben.

Herzinsuffizienz (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)
Val-HeFT war eine randomisierte, kontrollierte, multinationale klinische Studie, in der die Wirkung von Valsartan auf die Morbidität und Mortalität bei 5010 Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II (62 %), III (36 %) und IV (2 %) sowie einer links-ventrikulären Auswurffraktion von <40 % und einem internen links-ventrikulären diastolischen Durchmesser (LVIDD) von >2,9 cm/m2 im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Die Basistherapie beinhaltete ACE-Hemmer (93 %), Diuretika (86 %), Digoxin (67 %) und Beta-Blocker (36 %). Die mittlere Verweildauer der Patienten in der Studie betrug nahezu 2 Jahre. Die mittlere Tagesdosis betrug in Val-HeFT 254 mg Valsartan. Die Studie hatte 2 primäre Endpunkte: „Tod unabhängig von der Ursache, zusammengefasst als Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod)“ sowie „zusammengesetzter Endpunkt aus Mortalität und Morbidität wegen Herzinsuffizienz (Zeit bis zum Auftreten des ersten Krankheitsereignisses), definiert als: Tod, plötzlicher Tod mit Reanimation, Hospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz und intravenöse Gabe von inotropen Substanzen oder Vasodilatatoren über mindestens 4 Stunden, ohne Hospitalisierung“.

Die Gesamtmortalität war in der Valsartan- (19,7 %) und Placebogruppe (19,4 %) vergleichbar (p= NS). Der hauptsächliche Nutzen bestand in einer Reduktion des Risikos (13,9 % vs. 18,5 %) der ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz um 27,5 % (95 % CI: 17 bis 37 %). Bei Patienten, die mit einer Dreifachkombination, bestehend aus ACE-Hemmer, Betablocker und Valsartan, behandelt wurden, wurden Ergebnisse beobachtet, die Placebo zu begünstigen schienen (die zusammengesetzte Mortalität und Morbidität betrug 21,9 % in der Placebo versus 25,4 % in der Valsartan-Gruppe).
In einer Untergruppe von Patienten, die keinen ACE-Hemmer erhielten (n=366), war der Nutzen im Hinblick auf die Morbidität am größten. In dieser Untergruppe wurde die Gesamtmortalität mit Valsartan im Vergleich zu Placebo signifikant um 33 % reduziert (95 % CI: –6 % bis 58 %) (17,3 % Valsartan vs. 27,1 % Placebo) und das zusammengesetzte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko wurde signifikant um 44 % reduziert (24,9 % Valsartan vs. 42,5 % Placebo).

Bei Patienten, die einen ACE-Hemmer ohne einen Betablocker erhielten, war die Gesamtmortalität in der Valsartan (21,8 %) und der Placebo-Gruppe (22,5 %) ähnlich (p=NS). Das zusammengesetzte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko war unter Valsartan gegenüber Placebo (31,0 % versus 36,3 %) signifikant um 18,3 % (95 % CI: 8 % bis 28 %) reduziert.
In der Gesamtpopulation der Val-HeFT-Studie zeigten die mit Valsartan behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der NYHA-Klasse und der Krankheitszeichen und Symptome der Herzinsuffizienz, wie Atemnot, Müdigkeit, Ödeme und Rasselgeräusche. Auch die Lebensqualität der Patienten unter Valsartan hatte sich nach einer Erhebung mit dem „Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life Score“ seit Studienbeginn bis zum Erreichen des Endpunktes im Vergleich zu Placebo verbessert. Die Auswurffraktion hatte sich bei den mit Valsartan behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo seit Studienbeginn bis zum Erreichen des Endpunktes signifikant erhöht und der innere links-ventrikuläre diastolische Durchmesser wurde signifikant reduziert.

Hypertonie (nur 80 mg, 160 mg und 320 mg)
Die Gabe von Valsartan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.
Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach 4–6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Nach wiederholter Einnahme ist ein wesentlicher blutdrucksenkender Effekt innerhalb von 2 Wochen zu beobachten, die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 Wochen erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.
Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht werden.
Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie konnte gezeigt werden, dass Valsartan die Ausscheidung von Albumin über den Urin reduziert. Die MARVAL-(Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-Studie untersuchte die Senkung der Albuminexkretion über den Urin (UAE) unter Valsartan (80–160 mg/1 x täglich) versus Amlodipin (5–10 mg/1 x täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin <120 µmol/l). Nach 24 Wo-

chen war die UAE reduziert (p<0,001), und zwar unter Valsartan um 42 % (–24,2 µg/min; 95 % CI: –40,4 bis –19,1) und um etwa 3 % (–1,7 µg/min; 95 % CI: –5,6 bis 14,9) unter Amlodipin trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen.
Die „Diovan Reduction of Proteinuria" (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin = 80 µmol/l). Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 and 640 mg/einmal täglich) und über 30 Wochen behandelt. Der Zweck der Studie war die Ermittlung der optimalen Dosis Valsartan zur Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes. Nach 30 Wochen war die prozentuale Veränderung der UAE seit Studienbeginn unter Valsartan 160 mg signifikant um 36 % (95 % CI: 22 bis 47 %) und um 44 % unter Valsartan 320 mg (95 % CI: 31 bis 54 %) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Pädiatrische Patienten

Hypertonie

Die antihypertensive Wirkung von Valsartan wurde in vier randomisierten, doppelblinden klinischen Studien an 561 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und 165 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 6 Jahren untersucht. Nierenerkrankungen und Erkrankungen der ableitenden Harnwege sowie Adipositas waren die häufigsten Grunderkrankungen, die möglicherweise zur Hypertonie der Kinder, die in diese Studien eingeschlossen wurden, beigetragen haben.

Klinische Erfahrung bei Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter
In einer klinischen Studie, in die 261 hypertensive pädiatrische Patienten von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen wurden, erhielten Patienten mit <35 kg Körpergewicht täglich Valsartan-Tabletten mit 10, 40 oder 80 mg (niedrige, mittlere und hohe Dosen) und Patienten mit ≥35 kg Körpergewicht täglich Valsartan-Tabletten mit 20, 80 und 160 mg (niedrige, mittlere und hohe Dosen). Nach 2 Wochen senkte Valsartan sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck dosisabhängig. Insgesamt reduzierten die drei Dosislevel (niedrig, mittel und hoch) den systolischen Blutdruck signifikant um 8, 10 bzw. 12 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten wurden erneut randomisiert, um entweder weiterhin die gleiche Dosis Valsartan zu erhalten oder auf Placebo zu wechseln. Bei den Patienten, die weiterhin die mittleren und hohen Dosen Valsartan erhielten, war der systolische Blutdruck im „trough" -4 und -7 mm Hg niedriger als bei den Patienten unter Placebo. Bei den Patienten, die die niedrige Dosis Valsartan erhielten, war der systolische Blutdruck im „trough" vergleichbar mit dem der Patienten unter Placebo. Insgesamt war die antihypertensive Wirkung von Valsartan über alle demographischen Subgruppen konsistent.

In einer zweiten klinischen Studie, in die 300 hypertensive pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren eingeschlossen wurden, wurden die geeigneten Patienten auf Valsartan- oder Enalapril-Tabletten über 12 Wochen randomisiert. Kinder mit einem Körpergewicht zwischen ≥18 kg und <35 kg erhielten 80 mg Valsartan oder 10 mg Enalapril, Kinder zwischen ≥35 kg und <80 kg Körpergewicht erhielten 160 mg Valsartan oder 20 mg Enalapril und Kinder ≥80 kg erhielten 320 mg Valsartan oder 40 mg Enalapril. Die Senkungen des systolischen Blutdrucks bei den Patienten unter Valsartan (15 mm Hg) und Enalapril (14 mm Hg) waren vergleichbar (Nicht-Unterlegenheits-p-Wert: <0,0001). Konsistente Ergebnisse wurden für den diastolischen Blutdruck mit Senkungen von 9,1 mm Hg und 8,5 mm Hg unter Valsartan bzw. Enalapril beobachtet.

In einer dritten offenen klinischen Studie mit 150 hypertensiven pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren erhielten für eine Teilnahme in Frage kommende Patienten (systolischer Blutdruck ≥95. Perzentile bezogen auf Alter, Geschlecht und Größe) über 18 Monate Valsartan zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit. Von den 150 Studienteilnehmern erhielten 41 auch eine antihypertensive Begleitmedikation. Die Anfangs- und die Erhaltungsdosis der Patienten richtete sich nach der Gewichtsklasse. Patienten mit einem Gewicht ≥18 bis <35 kg, ≥35 bis <80 kg und ≥80 bis <160 kg erhielten zunächst 40 mg, 80 mg bzw. 160 mg mit einer Erhöhung der Dosis auf 80 mg, 160 mg bzw. 320 mg nach einer Woche. Die Hälfte der in die Studie aufgenommenen Pa-

tienten (50,0%, n=75) litt an einer chronischen Niereninsuffizienz, davon 29,3% (44) im Stadium 2 (GFR 60 – 89 ml/min/1,73 m^2) oder Stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m^2). Die Senkung des systolischen Blutdrucks bezogen auf alle Patienten betrug im Mittel 14,9 mmHg (Ausgangswert: 133,5 mmHg), 18,4 mmHg bei Patienten mit CKD (Ausgangswert: 131,9 mmHg) und 11,5 mmHg bei Patienten ohne CKD (Ausgangswert: 135,1 mmHg). Der Anteil der Patienten, bei denen eine Kontrolle des Gesamtblutdrucks (sowohl systolischer als auch diastolischer Blutdruck <95. Perzentile) erreicht wurde, war in der Gruppe der Patienten mit CKD etwas höher (79,5%) als in der Gruppe ohne CKD (72,2%).

Klinische Erfahrung bei Kindern unter 6 Jahren
Drei klinische Studien mit 291 Patienten wurden an Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren durchgeführt. Kinder unter 1 Jahr wurden nicht in diese Studien eingeschlossen.
In der ersten Studie mit 90 Patienten konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt werden. In der zweiten Studie mit 75 Patienten waren jedoch höhere Dosen Valsartan mit einer größeren Blutdrucksenkung verbunden.
Die dritte Studie war eine 6-wöchige, randomisierte, doppelblinde Studie zur Evaluierung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Valsartan bei 126 Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren mit Bluthochdruck, mit oder ohne CKD, randomisiert auf entweder 0,25 mg/kg oder 4 mg/kg Körpergewicht. Am Endpunkt betrug die Reduktion des mittleren systolischen Blutdrucks (MSBP)/mittleren diastolischen Blutdrucks (MDBP) mit Valsartan 4,0 mg/kg im Vergleich zu Valsartan 0,25 mg/kg 8,5/6,8 mmHg bzw. 4,1/0,3 mmHg; (p=0,0157/p < 0,0001). Ebenso zeigte die CKD-Untergruppe auch eine Reduktion von MSBP/MDBP mit Valsartan 4,0 mg/kg gegenüber 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs. 1,2/ +1,3 mmHg).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat darauf verzichtet, dass Studienergebnisse mit Valsartan in allen Untergruppen von pädiatrischen Patienten bei Herzinsuffizienz und Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt vorgelegt werden müssen. Für Informationen zur Anwendung bei Kindern siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden die Spitzenkonzentrationen von Valsartan im Plasma in 2–4 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 23 %. Durch die Einnahme während einer Mahlzeit wird die Exposition gegenüber Valsartan (gemessen anhand der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve = AUC) um etwa 40 % und die Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) um etwa 50 % verringert. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Die Verringerung der AUC scheint jedoch keine klinisch relevante Verminderung der therapeutischen Wirkung zu bewirken, und daher kann Valsartan entweder mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen im Steady-State von Valsartan nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 17 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Valsartan im Gewebe nicht ausgiebig verteilt. Valsartan wird stark an Serumproteine (94-97 %), vor allem an Albumin, gebunden.

Biotransformation
Valsartan wird nicht in hohem Maße einer Biotransformation unterzogen da sich nur etwa 20 % der Dosis als Metaboliten wiederfinden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen identifiziert (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Elimination
Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik (t½α <1 h und t½ß etwa 9 h). (Valsartan wird primär biliär mit den Fäzes (etwa 83 % der Dosis) und renal über den Urin (etwa 13 % der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (etwa 30 % der Gesamtclearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg):
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist sowohl die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels als auch die Eliminationshalbwertszeit von Valsartan ähnlich wie bei gesunden Probanden. Die AUC und C_{max}-Werte von Valsartan nehmen über den klinischen Dosisbereich (40 mg bis 160 mg zweimal täglich) nahezu proportional mit steigender Dosis zu. Der durchschnittliche Akkumulationsfaktor beträgt ca. 1,7. Die scheinbare Clearance von Valsartan beträgt nach oraler Gabe ca. 4,5 l/h. Das Lebensalter hat keinen Einfluss auf die scheinbare Clearance bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Im Vergleich zu jüngeren war bei älteren Patienten eine etwas höhere systemische Verfügbarkeit von Valsartan zu beobachten, was sich jedoch als klinisch nicht relevant erwies.

Nierenfunktionsstörung
Wie bei einer Substanz mit einer renalen Ausscheidung von nur 30 % der Gesamtelimination aus dem Plasma zu erwarten, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Verfügbarkeit von Valsartan festgestellt. Folglich ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance >10 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) bzw. unter Dialyse liegen keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung vor. Daher ist für die Anwendung von Valsartan bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Valsartan ist stark an Plasmaproteine gebunden. Eine Elimination durch Dialyse ist daher nicht zu erwarten.

Leberfunktionsstörung
Etwa 70 % der aufgenommenen Dosis wird über die Galle ausgeschieden, im Wesentlichen in unveränderter Form. Valsartan wird keiner nennenswerten Biotransformation unterzogen. Eine Verdoppelung der Exposition (AUC) wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Es wurde jedoch keine Korrelation beobachtet zwischen den Valsartankonzentrationen im Blut und dem Ausmaß von Leberfunktionsstörungen beobachtet. Valsartan wurde bei Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Pädiatrische Patienten
In einer Studie an 26 hypertensiven pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis 16 Jahren), in der eine Einzeldosis einer Valsartan-Suspension gegeben wurde (Mittelwert: 0,9 bis 2 mg/kg bei einer Maximaldosis von 80 mg), war die Clearance (l/h/kg) von Valsartan über den gesamten Altersbereich von 1 bis 16 Jahren vergleichbar und ähnlich der von Erwachsenen, die die gleiche Formulierung erhalten haben.

Nierenfunktionsstörung
Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min und pädiatrischen Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).
In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen (200 bis 600 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten eine Reduzierung des roten Blutzellbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) und Veränderungen in der renalen Hämodynamik (leichte Erhöhung von Plasmaharnstoff, tubuläre Hyperplasie und Basophilie bei männlichen Tieren). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (200 bis 600 mg/kg/Tag) sind in etwa 6- bis 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).
Bei Marmosetten wurden bei ähnlichen Dosen gleichartige, aber ausgeprägtere Veränderungen insbesondere in der Niere beobachtet. Es entwickelten sich Nephropathien mit Anstieg von Harnstoff und Kreatinin.
Eine Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen wurde in beiden Spezies beobachtet. Alle Veränderungen, insbesondere die bei Marmosetten, sind auf die pharmakologische Wirkung einer verlängerten Hypotonie zurückzuführen. Für die Anwendung von therapeutischen Dosen bei Menschen scheint die Hypertrophie von renalen juxtaglomerulären Zellen keine Bedeutung zu haben.

Pädiatrische Population
Die tägliche orale Gabe von Valsartan an neonatalen/juvenilen Ratten (postnatal von Tag 7 bis Tag 70) in niedrigen Dosen von 1 mg/kg/Tag (etwa 10-35 % der bei Kindern maximal empfohlenen Dosis von 4 mg/kg/Tag auf Basis der systemischen Exposition) führte zu persistentem, irreversiblem Nierenschaden. Diese Auswirkungen stellen eine erwartete überschießende pharmakologische Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Blockern vom Typ 1 dar; diese Effekte werden beobachtet, wenn Ratten während der ersten 13 Lebenstage behandelt werden. Dieser Zeitraum entspricht 36 Schwangerschaftswochen beim Menschen und kann sich gelegentlich auf bis zu 44 Wochen nach Empfängnis beim Menschen verlängern. Die Ratten in der juvenilen Valsartan-Studie wurden bis zum Tag 70 behandelt und Auswirkungen auf die renale Reifung (4-6 Wochen postnatal) können nicht ausgeschlossen werden. Beim Menschen ist die funktionale renale Reifung ein laufender Prozess während des ersten Lebensjahres. Folglich kann eine klinische Relevanz für Kinder <1 Jahr nicht ausgeschlossen werden, während die präklinischen Daten nicht auf Sicherheitsprobleme für Kinder, die älter als 1 Jahr sind, hindeuten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose,
Crospovidon (Typ A),
Povidon K-30,
Croscarmellose-Natrium,
Hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Valsartan dura 40/- 80 mg Filmtabletten:
Überzug
Hypromellose (E 464),

Titandioxid (E 171),
Macrogol 8000,
Vanillin,
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172),
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Valsartan dura 160/- 320 mg Filmtabletten:
Überzug
Hypromellose (E 464),
Titandioxid (E 171),
Macrogol 8000,
Vanillin,
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172),
Eisen(II,III)-oxid (E 172),
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Valsartan dura Filmtabletten sind in den folgenden Verpackungen erhältlich:

- HDPE-Flaschenpackungen (Verkaufsware) bestehend aus einer weißen HDPE-Flasche mit einem weiß-opaken Polypropylen (PP) Schraubdeckel mit Dichtungsring.
- HDPE-Flaschenpackung mit Trockenmittel (Verkaufsware) bestehend aus einer weißen HDPE-Flasche mit einem weiß-opaken Polypropylen (PP) Schraubdeckel mit Dichtungsring und Trockenmittel (Silikagel).
- Kaltform-Blisterpackungen (Verkaufsware) bestehend aus kalt geformtem Laminat (Aluminiumfolie laminiert auf orientiertes Polyamid auf der einer Seite und PVC auf der anderen Seite, z. B. OPA/Al/PVC) auf der einen Seite und aus gehärteter Aluminiumfolie beschichtet mit Heißsiegellack auf der anderen Seite.

Valsartan dura Filmtabletten sind erhältlich in Blisterpackungen mit 7, 10, 14, 28, 30, 56, 90, 98, 100 Filmtabletten und HDPE-Flaschen mit 56, 98, 500 und 1000 Filmtabletten. HDPE-Flaschen mit Trockenmittel mit 28, 30 Filmtabletten. Valsartan dura 160/- und 320 mg sind auch in Bündelpackungen mit 98 (2 Blisterpackungen á 49) Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Valsartan dura 40 mg Filmtabletten
81919.00.00

Valsartan dura 80 mg Filmtabletten
81920.00.00

Valsartan dura 160 mg Filmtabletten
81921.00.00

Valsartan dura 320 mg Filmtabletten
81922.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Februar 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig