Valsacor® 320 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Valsacor® 320 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede Filmtablette enthält 320 mg Valsartan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Lactose, 114 mg pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtabletten

Aussehen der Filmtabletten zu 320 mg: hellbraune, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete
Hypertonie
Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen und der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Hypertonie
Die empfohlene Anfangsdosis von Valsartan beträgt 80 mg einmal täglich. Die antihypertensive Wirkung stellt sich im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen ein und die maximale Wirkung wird innerhalb von 4 Wochen erreicht. Bei Patienten mit unzureichender Blutdrucksenkung kann die Dosis auf 160 mg und bis zu einem Maximum von 320 mg erhöht werden.

Valsartan kann zusammen mit anderen Antihypertonika angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, und 5.1). Die zusätzliche Gabe eines Diuretikums, wie Hydrochlorothiazid, verstärkt die Blutdrucksenkung bei diesen Patienten noch weiter.

Zusätzliche Information für spezielle Personengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Niereninsuffizienz
Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 10 ml / min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Kinder und Jugendliche

Hypertonie bei pädiatrischen Patienten
Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren
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 Höchstdosen
≥18 kg bis <35 kg	80 mg
≥35 kg bis <80 kg	160 mg
≥80 kg bis ≤160 kg	320 mg

Kinder unter 6 Jahre
Die verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valsacor bei Kindern unter 1 Jahr wurden nicht nachgewiesen.

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 Valsacor 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 Valsacor 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
Valsacor 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.

Dosierungen unter 160 mg sind mit Valsacor 320 mg Filmtabletten nicht möglich.

Art der Anwendung
Valsacor 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 Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsacor mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Hyperkaliämie
Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, Kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kaliumspiegel erhöhen (Heparin, etc.) wird nicht empfohlen. Kalium-Kontrollen sind angebracht.

Patienten mit 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).

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).

Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel
Bei Patienten mit schwerem Natrium- und/oder Volumenmangel, z.B. bei Patienten, die hoch dosierte Diuretika erhalten, kann es in seltenen Fällen, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Valsartan, zu symptomatischer Hypotonie kommen. Ein Natrium- und/oder Volumenmangel sollte daher vor Therapiebeginn mit Valsartan stets ausgeglichen werden, z.B. durch Reduktion der Diuretika-Dosierung.

Nierenarterienstenose
Bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei Einzelniere wurde die sichere Anwendung von Valsartan nicht untersucht.
Die kurzfristige Verabreichung von Valsartan an zwölf Patienten mit renovaskulärer Hypertonie infolge einer einseitigen Nierenarterienstenose führte zu keiner signifikanten Änderung der renalen Hämodynamik, des Serum-Kreatinins bzw. Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN). Da jedoch andere Wirkstoffe, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, bei Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose zu einem Anstieg des Blut-Harnstoffs und Serum-Kreatinins führen können, wird die Überwachung als Sicherheitsmaßnahme empfohlen.

Nierentransplantation
Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Valsartan bei Patienten. bei denen eine Nierentransplantation vorgenommen wurde.

Primärer Hyperaldosteronismus
Patienten mit primären Hyperaldosteronismus sollen nicht mit Valsacor behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-System nicht aktiv ist.

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.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
Wie bei allen anderen Vasodilatoren ist besondere Vorsicht bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) angezeigt.

Schwangerschaft
Eine Behandlung mit Valsartan 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 Valsartan ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Valsartan unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Historie von Angioödemen
Angioödeme, inklusive Anschwellen von Larynx und Glottis, die eine Verengung der Atemwege hervorrufen und/oder Anschwellen von Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder der Zunge, wurden bei Patienten berichtet, die mit Valsartan behandelt wurden; bei einigen dieser Patienten traten Angioödeme schon vorher mit anderen Arzneimitteln inklusive ACE-Inhibitoren auf. Valsacor sollte sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angioödeme entwickeln und Valsacor sollte dann nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Andere Erkrankungen mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems
Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems abhängt (z.B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz), stand die Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Oligurie und/oder progressiver Azotämie, in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/oder Tod. Da Valsartan ein Angiotensin-II-Antagonist ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwendung von Valsartan eventuell mit einer Störung der Nierenfunktion einhergehen kann.

Kinder und Jugendliche

Patienten mit 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.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Wie bei Erwachsenen ist Valsacor 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.

Valsacor enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Valsacor nicht einnehmen.
Valsacor enthält Natrium. Valsacor enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS) mit AIIRAs, ACEIs oder Aliskiren
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).

<u>*Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen*</u>

Lithium
Eine reversible Zunahme der Serum–Lithium–Konzentration und der Toxizität von Lithium wurde unter gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich Valsartan, berichtet. Falls die Kombination als notwendig erachtet wird, wird die sorgfältige Kontrolle der Serum–Lithium–Konzentration empfohlen. Wird auch ein Diuretikum verwendet, kann das Risiko einer Lithiumtoxizität vermutlich weiter erhöht sein.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel, kaliumhaltige Salzersatzstoffe oder andere Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel erhöhen
Falls ein Arzneimittel, das den Serumkaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan als notwendig erachtet wird, sind regelmäßige Kontrollen der Serumkaliumspiegel angeraten.

<u>*Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung ist erforderlich*</u>

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive COX-2 Hemmer, Acetylsalicylsäure > 3g/d) und nicht-selektive NSAIDs:
Wenn Angiotensin-II-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs angewendet werden, kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Außerdem kann bei gleichzeitiger Anwendung von Angiotensin-II-Antagonisten und NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionverschlechterung, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, erhöhen und zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Die Patienten sind adäquat zu hydrieren und nach Beginn der gleichzeitigen Therapie sowie in regelmäßigen Abständen während der Therapie muss die Nierenfunktion überwacht werden.

Transporter
In-vitro -Daten deuten darauf hin, dass Valsartan ein Substrat des hepatischen Uptake-Transporters OATP1B1/OATP1B3 und des hepatischen Efflux-Transporters MRP2 ist. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist unbekannt. Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren des Uptake-Transporters (z. B. Rifampicin, Ciclosporin) oder des Efflux-Transporters (z. B. Ritonavir) können die systemische Konzentration von Valsartan erhöhen. Wenden Sie entsprechende Vorsicht an, wenn Sie die gleichzeitige Gabe solcher Arzneimittel einleiten oder beenden.

Andere
In Arzneimittelstudien mit Valsartan wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Valsartan und den folgenden Wirkstoffen festgestellt: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indometacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin, Glibenclamid.

Kinder und Jugendliche
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 Valsartan wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Valsartan im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 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 Valsartan vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Valsartan-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 Valsartan 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 Valsartan ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter Valsartan eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit
Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Valsacor in der Stillzeit vorliegen, wird Valsacor nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene 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 liegen keine Studien über die Wirkung von Valsartan auf die Verkehrstüchtigkeit vor. Beim Lenken eines Fahrzeuges und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass Schwindel oder Müdigkeit auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen
Bei kontrollierten klinischen Studien mit erwachsenen Bluthochdruck-Patienten war die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen mit der der Placebo-Gruppe vergleichbar und stimmte mit der Pharmakologie von Valsartan überein. Die Inzidenz der Ne-

benwirkungen schien nicht mit der Dosierung oder Dauer der Behandlung in Zusammenhang zu stehen und zeigte ebenfalls keine Relation zu Geschlecht, Alter oder ethnischer Zugehörigkeit.

Nachfolgend werden die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse aufgelistet, die in klinischen Studien, Anwendungsbeobachtungen und Laborbefunden berichtet wurden.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 (die Häufigkeit kann anhand der vorhandenen Daten nicht bestimmt werden).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere gereiht.
Alle berichteten Nebenwirkungen, welchen bei Anwendungsbeobachtungen und Laborwerten keine Nebenwirkungshäufigkeit zuzuordnen ist, werden entsprechend unter „Unbekannt" eingeordnet.

Hypertonie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Unbekannt	Abnahme von Hämoglobin, Abnahme von Hämatokrit, Neutropenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Unbekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Serumkrankheit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Unbekannt	Zunahme von Serum-Kalium, Hyponatriämie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich	Vertigo

Gefäßerkrankungen

Unbekannt	Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich	Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich	Bauchschmerzen
Sehr selten	Intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen

Unbekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte einschließlich Zunahme des Serumbilirubins

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Unbekannt	Angioödem, bullöse Dermatitis, Ausschlag, Juckreiz

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen

Unbekannt	Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Unbekannt	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Erhöhung des Serum-Creatinins

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich	Müdigkeit

Kinder und Jugendliche

Hypertonie

Die antihypertensive Wirkung von Valsartan wurde in zwei randomisierten, doppelblinden klinischen Studien (jede von einem Verlängerungszeitraum oder einer Studie gefolgt) und einer offenen Studie untersucht. Diese Studien schlossen 711 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit und ohne chronische Nierenerkrankung ein, 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.

Es wurde eine zusammenfassende Analyse von 560 pädiatrischen hypertensiven Patienten (im Alter von 6-17 Jahren), die entweder eine Valsartan Monotherapie [n=483] oder eine antihypertensive Kombinationstherapie einschließlich Valsartan [n=77] erhielten, durchgeführt. Von den 560 Patienten hatten 85 (15,2 %) eine chronische Nierenerkrankung (Ausgangs GFR <90 ml/min/1,73m^2). Insgesamt brachen 45 (8,0 %) Patienten eine Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Bei insgesamt 111 (19,8 %) Patienten traten Nebenwirkungen auf, wobei Kopfschmerzen (5,4 %), Schwindel (2,3 %) und Hyperkaliämie (2,3 %) am häufigsten waren. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung waren die häufigsten Nebenwirkungen Hyperkaliämie (12,9 %), Kopfschmerzen (7,1 %), erhöhtes Serum-Kreatinin (5,9 %) und Hypotonie (4,7 %). Bei Patienten ohne chronische Nierenerkrankung waren die häufigsten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (5,1 %) und Schwindel (2,7 %). Es wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet bei Patienten, die Valsartan in Kombination mit anderen antihypertensiven Arzneimitteln erhielten als bei Valsartan allein.

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 Ne-

benwirkung 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.

Eine Hyperkalämie wurde häufiger bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 18 Jahren mit zugrunde liegender chronischer Nierenerkrankung 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 in Studien beobachtete Sicherheitsprofil der erwachsenen Patienten mit Postmyokardinfarkt und / oder Herzinsuffizienz unterschied sich vom gesamten Sicherheitsprofil der Hypertoniepatienten. Das kann auf die Grunderkrankung bezogen sein. Die aufgetretenen Nebenwirkungen bei erwachsenen Patienten mit Postmyokardinfarkt und / oder Herzinsuffizienz sind unten aufgelistet:

Postmyokardinfarkt und / oder Herzinsuffizienz (nur bei erwachsenen Patienten untersucht)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Unbekannt	Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Unbekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Serumkrankheit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich	Hyperkaliämie
Unbekannt	Anstieg des Serum-Kaliums, Hyponatriämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig	Benommenheit, lagebedingter Schwindel
Gelegentlich	Synkope, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich	Vertigo

Herzerkrankungen

Gelegentlich	Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Häufig	Hypotonie, Orthostatische Hypotonie
Unbekannt	Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich	Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich	Übelkeit, Diarrhöe
Sehr selten	Intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen

Unbekannt	Anstieg der Leberfunktionswerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich	Angioödem
Unbekannt	bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Juckreiz

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Unbekannt	Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig	Nierenversagen und -insuffizienz
Gelegentlich	akutes Nierenversagen, Anstieg des Serum Kreatinins
Unbekannt	Anstieg des Blut-Harnstoff-Stickstoffs

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich	Asthenie, Müdigkeit

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung mit Valsartan kann eine ausgeprägte Hypotonie bewirken, die zu Bewusstseinsstörungen, Kreislaufkollaps und/oder Schock führen könnte.

Behandlung

Die therapeutischen Maßnahmen hängen vom Zeitpunkt der Einnahme, sowie Art und Schweregrad der Symptome ab, wobei der Stabilisierung des Kreislaufs primäre Bedeutung zukommt.
Wenn eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und für eine rasche Volumenergänzung gesorgt werden.
Valsartan kann wahrscheinlich nicht durch Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein. ATC-Code: C09CA03.

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin II (Ang II)-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt selektiv auf den AT_1-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Wirkungen von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der AT_1-Rezeptor-Blockade durch Valsartan können die freien AT_2-Rezeptoren stimulieren, was zu einer antagonistischen Funktion führt, wenn man die Wirkungen berücksichtigt, die von AT_1-Rezeptoren auf die Blutgefäße ausgeübt werden. Valsartan übt keinerlei partiell agonistische Wirkung auf den AT_1-Rezeptor aus und verfügt über eine sehr viel größere Affinität (ungefähr um das 20.000-fache) zum AT_1-Rezeptor, als zum AT_2-Rezeptor. Valsartan bindet und blockiert nicht andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

Valsartan hemmt nicht das ACE (das auch als Kinase II bekannte Enzym), das Ang I zu Ang II konvertiert und Bradykinin abbaut. Da keine Wirkung auf das ACE und keine Potenzierung von Bradykinin oder der Substanz P vorliegt, ist es unwahrscheinlich, dass Angiotensin-II-Antagonisten Hustenreiz verursachen. In klinischen Studien, in denen Valsartan mit einem ACE-Hemmer verglichen wurde, war die Inzidenz für trockenen Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer ($P < 0,05$) als bei den mit einem ACE-Hemmer behandelten Patienten (2,6 % versus 7,9 %). In einer klinischen Studie mit Patienten, die während einer zurückliegenden ACE-Hemmer-Therapie unter trockenem Husten litten, kam es unter Valsartan bei 19,5 %, unter einem Thiaziddiuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ($P < 0,05$).

Hypertonie

Die Verabreichung von Valsartan an Patienten mit Hypertonie führt zu einer Senkung des Bluthochdrucks, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.
Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stun-

den nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein und die maximale Blutdrucksenkung wird nach 4-6 Stunden erreicht. Die blutdrucksenkende 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. Die gleichzeitige Verabreichung von Hydrochlorothiazid bewirkt eine signifikant stärkere Blutdrucksenkung.
Das plötzliche Absetzen von Valsartan führt zu keinem schnellen Blutdruckanstieg oder anderen unerwünschten klinischen Ereignissen.
Bei hypertensiven Patienten mit Typ II Diabetes und Mikroalbuminurie zeigte Valsartan eine Reduktion der Exkretion von Albumin im Harn. Die MARVAL Studie („Micro Albuminuria Reduction with Valsartan“) bewertet die Reduktion der Albumin-Exkretion im Harn (Urinary albumin excretion UAE) mit Valsartan (80-160 mg/die) gegenüber Amlodipin (5-10 mg /die), bei 332 Typ 2 Diabetikern (Durchschnittsalter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), mit normalen oder hohem Blutdruck und mit gut erhaltener Nierenfunktion (Serum-Kreatinin < 120 µmol / l). Nach 24 Wochen war die Albumin-Exkretion im Harn reduziert ($p<0,001$) bei 42 % (-24,2 µg/min; 95 % CI: -40,4 bis -19,1) mit Valsartan und ca. 3 % (-1,7 µg/min: 95 % CI: -5,6 bis 14,9) mit Amlodipin, trotz ähnlicher Werte der Blutdrucksenkung in beiden Gruppen.
Weiters prüfte die „Valsartan Reduction of Proteinuria“ (DROP) - Studie die Wirksamkeit von Valsartan bezüglich der Reduktion der Albumin-Exkretion im Harn bei 391 hypertonen Patienten (Blutdruck = 150/88 mm Hg) mit Typ II Diabetes, Albuminurie (durchschnittlich= 102 µg/min; 20-700 µg/min) und gut erhaltener Nierenfunktion (durchschnittliches Serum-Kreatinin 80 µmol/l). Die Patienten wurden in eine der insgesamt drei Dosierungsgruppen randomisiert (160, 320 und 640 mg/die) und 30 Wochen behandelt. Der Zweck der Studie war die optimale Dosis von Valsartan zur Reduzierung der Albumin-Exkretion im Harn bei hypertonen Patienten mit Typ II Diabetes zu bestimmen. Nach 30 Wochen war die prozentuelle Veränderung der Albumin Exkretion im Harn signifikant gesenkt, um 36 % von der Basislinie mit Valsartan 160 mg (95 % CI: 22 bis 47 %), und um 44 % mit Valsartan 320 mg (95 % CI: 31 bis 54 %). Es wurde daraus geschlossen, dass 160 – 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der Albumin-Exkretion im Harn bei hypertonen Patienten mit Typ II Diabetes erbringen.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
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).

<u>*Kinder und Jugendliche*</u>

<u>Hypertonie</u>

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.

<u>*Klinische Erfahrung bei Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter*</u>
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 dosisabhängige 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, in die 150 pädiatrische hypertensive Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren eingeschlossen wurden, bekamen die geeigneten Patienten (systolischer Blutdruck ≥95. Perzentil des Alters, Geschlechts und der Größe) über 18 Monate Valsartan, um die Sicherheit und Verträglichkeit zu beurteilen. Von den 150 Patienten, die in dieser Studie eingeschlossen waren, bekamen 41 Patienten begleitende antihypertensive Arzneimittel. Die Dosierungen für die Anfangs- und Erhaltungsdosis wurden basierend auf die Gewichtskategorien der Patienten festgelegt. Patienten, die >18 bis <35 kg, ≥35 bis <80 kg und ≥80 bis <160 kg wiegen erhielten 40 mg, 80 mg bzw. 160 mg und nach einer Woche wurde auf 80 mg, 160 mg bzw. 320 mg erhöht. Die eine Hälfte der eingeschlossenen Patienten (50,0 %, n=75) hatte eine chronische Nierenerkrankung, wobei 29,3 % (44) der Patienten eine chronische Nierenerkrankung Stadium 2 (GFR 60 – 89 ml/min/1,73m^2) oder Stadium 3 (GFR 30 – 59 ml/min/1,73m^2) hatten. Die mittlere Abnahme des systolischen Blutdrucks war bei allen Patienten 14,9 mmHg (Ausgangswert 133,5 mmHg), 18,4 mmHg bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Ausgangswert 131,9 mmHg) und 11,5 mmHg bei Patienten ohne chronischer Nierenerkrankung (Ausgangswert 135,1 mmHg). Der Anteil der Patienten, die eine gesamte Blutdruckkontrolle erreicht haben (systolischer und diastolischer Blutdruck <95. Perzentil) war etwas höher in der Patientengruppe mit chronischer Nierenerkrankung (79,5 %) verglichen mit der Gruppe ohne chronische Nierenerkrankung (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:

Valsartan wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen von Valsartan werden bei den Tabletten in 2-4 Stunden und bei der Lösung in 1-2 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Valsartan beträgt 23 % bei den Tabletten bzw. 39 % bei der Lösung. Die systemische Verfügbarkeit und die Spitzenplasmakonzentration von Valsartan ist bei der Lösung ungefähr 1,7-fach bzw. 2,2-fach höher als im Vergleich zu den Tabletten.
Bei Einnahme von Valsartan während einer Mahlzeit vermindert sich der Bereich unter der Valsartan-Plasmakonzentrationskurve (AUC) um 40 % und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) ungefähr um 50 %, allerdings sind die Plasmakonzentrationskurven ab 8 Stunden nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Die Verringerung der AUC hat keinen signifikanten Einfluss auf die therapeutische Wirksamkeit; daher kann die Einnahme von Valsartan unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Verteilung:

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

Biotransformation:

Valsartan wird zum Großteil nicht biotransformiert, da nur ungefähr 20 % der Dosis als Metabolite gefunden werden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma bei niedrigen Konzentrationen (weniger als 10 % der Valsartan AUC) identifiziert. Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

Elimination:

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{1/2\alpha}$ < 1 Std. und $t_{1/2\beta}$ ca. 9 Std.). Valsartan wird primär über die Galle in die Fäces ausgeschieden (ungefähr 83 % der Dosis) und über die Niere im Harn (ungefähr 13 % der Dosis) hauptsächlich als unveränderter Wirkstoff. Nach intravenöser Gabe ist die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (ungefähr 30 % der totalen Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:
Bei einigen älteren Patienten war die blutdrucksenkende Wirkung von Valsartan größer als bei jungen Patienten. Jedoch hat sich dieser Unterschied als klinisch nicht relevant erwiesen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:
Wie bei einer Substanz zu erwarten ist, bei der nur 30 % der Gesamtelimination aus dem Plasma über die Niere erfolgt, wurde keine Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der systemischen Verfügbarkeit von Valsartan festgestellt. Eine Dosisanpassung ist daher bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance >10 ml/min.) nicht erforderlich.
Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) und Patienten unter Dialysebehandlung sind keine Daten verfügbar. Jedoch sollte Valsartan mit Vorsicht bei diesen Patienten verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Valsartan hat eine starke Plasmaproteinbindung, und es ist nicht zu erwarten, dass eine Elimination durch Dialyse möglich ist.

Leberfunktionsstörungen:
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 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 Maximaldo-

sis 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 (siehe Information zur Resorption im Abschnitt 5.2).

Patienten mit 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 zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen präklinische 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 Saugperiode 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 nicht-klinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen von Valsartan (200 bis 600 mg/kg KG) bei Ratten eine Reduzierung des roten Blutbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) und Veränderungen in der renalen Hämodynamik (leichte Erhöhung von Plasma-Harnstoff, tubuläre Hyperplasie und Basophilie bei männlichen Tieren). Diese Dosierungen bei Ratten (200 und 600 mg /kg/d) sind ungefähr das 6 und 18fache der bei Menschen empfohlenen maximalen Dosis auf Basis mg/m^2 (Kalkulationen errechnen eine orale Dosis von 320 mg/d und einen 60 kg Patienten).
Bei Zwergäffchen 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 juxtaglomerulären Zellen wurde bei beiden Spezies beobachtet. Alle Veränderungen, insbesondere die bei Zwergäffchen, sind auf die pharmakologische Wirkung einer verlängerten Hypotonie zurückzuführen. Für die Anwendung von therapeutischen Dosen Valsartan beim Menschen scheint die Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen keine Bedeutung zu haben.

Pädiatrische Population
Die tägliche orale Gabe von Valsartan an neonatale/juvenile 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:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K25
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug
Hypromellose
Titandioxid, (E 171)
Macrogol 4000
Farbstoff: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Farbstoff: Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC // Al): 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG
TAD Pharma GmbH,
Heinz-Lohmann-Straße 5,
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-333
email: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN
82025.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG
07.02.2011 / 29.05.2013

10. STAND DER INFORMATION
Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig