

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Valsartan-ratiopharm® 320 mg  
Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 320 mg Valsartan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Dunkel grau-violette, bikonvexe, kapselförmige Filmtablette (8,1 × 17,7 mm) mit einer Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**Hypertonie

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen und der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**DosierungHypertonie

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-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** kann auch zusammen mit anderen Antihypertensiva gegeben werden. Die zusätzliche Gabe eines Diuretikums wie Hydrochlorothiazid senkt den Blutdruck bei diesen Patienten noch stärker.Weitere Informationen zu speziellen PatientengruppenÄltere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit NierenfunktionsstörungBei 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 eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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).

Patienten mit Leberfunktionsstörung**Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** 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 PatientenHypertonie bei pädiatrischen Patienten  
Kinder und Jugendliche von 6 bis 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 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 JahreDie verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Allerdings wurden Sicherheit und Wirksamkeit von **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** bei Kindern von 1 bis 6 Jahren nicht nachgewiesen.Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt; 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 &gt; 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 18 Jahren mit LeberfunktionsstörungenWie bei Erwachsenen ist **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** 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-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** 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-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** 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-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** 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 mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-  
sichtsmaßnahmen 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.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es gibt keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance &lt; 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 &gt; 10 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit LeberinsuffizienzBei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).Natrium- und/oder VolumenmangelBei Patienten mit schwerem Natriummangel und/oder Volumenmangel (z.B. bei hochdosiertem Diuretikum) kann in seltenen Fällen bei Beginn der Behandlung mit **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** auszugleichen, beispielsweise durch eine Reduzierung der Diuretika-Dosierung.NierenarterienstenoseBei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere ist eine sichere Anwendung von **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** nicht nachgewiesen worden.Die kurzzeitige Anwendung von **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** bei 12 Patienten mit renovaskulärer Hypertonie infolge einer einseitigen Nierenarterienstenose beeinflusste die renale Hämodynamik, Serumkreatinin oder Blutharnstoffwerte nicht signifikant. Da andere Wirkstoffe, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System be-

einflussen, 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-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

#### Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** behandelt werden, da ihr Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nicht aktiviert ist.

#### Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sollte **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** bei Patienten mit Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

#### Schwangerschaft

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

#### 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-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** eine Einschränkung der Nierenfunktion mit sich bringen kann.

#### Historie von Angioödem

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

#### 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

##### 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 **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** 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-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### ***Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit AIIAs, ACE-Hemmer 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).

#### ***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-Converting-Enzym-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, einschließlich **Valsartan-ratiopharm® Filmtabletten**, 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 beeinflussen des 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 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.

##### ***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, Amiodipin 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 (AIIAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIAs 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 (AIIAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIA-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 AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen. Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIAs 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 AIIAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIAs 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-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** in der Stillzeit vorliegen, wird **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** 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<sup>2</sup>-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 bis < 1/100); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) sehr selten (< 1/10.000), einschließlich Einzelberichte. 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

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Nicht bekannt	Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Neutropenie, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Serumkrankheit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliums, Hyponatriämie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Vertigo
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Vaskulitis

<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Gelegentlich	Abdominale Schmerzen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte mit Erhöhung des Serumbilirubins
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Nicht bekannt	Angioödem, bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Myalgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nicht bekannt	Niereninsuffizienz und Einschränkung der Nierenfunktion, Erhöhung des Serumkreatinins
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Erschöpfung

##### Pädiatrische Patienten

###### Hypertonie

Die antihypertensive Wirkung von Valsartan wurde in zwei randomisierten, doppelblinden klinischen Studien an 561 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren untersucht. Mit Ausnahme einzelner gastrointestinaler Erkrankungen (wie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) und Schwindel wurden im Hinblick auf Typ, Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede zwischen dem Sicherheitsprofil für pädiatrische Patienten von 6 bis 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-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** nach Behandlung über bis zu einem Jahr.

In einer doppelblinden, randomisierten Studie an 90 Kindern im Alter von 1 bis 6 Jahren, gefolgt von einer einjährigen offenen Extension, 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-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** wurde nicht festgestellt. In einer zweiten Studie, in die 75 Kinder von 1 bis 6 Jahren randomisiert wurden, traten keine signifikanten Anstiege der Lebertransaminasen oder Todesfälle im Zusammenhang mit der Valsartan-Behandlung auf.

Eine Hyperkaliämie wurde häufiger bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 18 Jahren



mit zugrunde liegender chronischer Nieren-  
erkrankung beobachtet.

Das Sicherheitsprofil, das in kontrollierten  
klinischen Studien an erwachsenen Patien-  
ten nach Myokardinfarkt und/oder Herzin-  
suffizienz gesehen wurde, unterscheidet sich  
vom allgemeinen Sicherheitsprofil bei Hy-  
pertoniern. Dies kann mit der jeweiligen  
Grunderkrankung der Patienten zusammen-  
hängen. Nebenwirkungen, die bei erwach-  
senen 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 ein- schließlich Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	
Gelegentlich	Hyperkaliämie
Nicht bekannt	Anstieg des Serumka- liums, 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 Gastrointestinal- trakts	
Gelegentlich	Übelkeit, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunk- tionswerte
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 Harn- wege	
Häufig	Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung

Gelegentlich	Akute Niereninsuffizienz, Erhöhung des Serumkrea- tinins
Nicht bekannt	Anstieg des Blutharnstoff- stickstoffs
Allgemeine Erkrankungen	
Gelegentlich	Asthenie, Erschöpfung

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun- gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-  
kungen nach der Zulassung ist von großer  
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-  
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-  
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige  
von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,  
jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung  
über das  
Bundesinstitut für Arzneimittel und  
Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

#### Symptome

Eine Überdosierung mit **Valsartan-  
ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** kann  
eventuell eine ausgeprägte Hypotonie ver-  
ursachen, die unter Umständen zu Bewusst-  
seinsbeeinträchtigung, Kreislaufkollaps und/  
oder -schock führen kann.

#### Behandlung

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach  
dem Zeitpunkt der Einnahme sowie Art und  
Schwere der Symptome, wobei die Wieder-  
herstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im  
Vordergrund stehen sollte.  
Bei Hypotonie sollte der Patient flach ge-  
lagert werden und Salz- und Plasmaersatz-  
mittel rasch gegeben werden.  
Eine Elimination von Valsartan durch Hämö-  
dialyse ist nicht zu erwarten.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGEN- SCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter  
und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-  
Antagonist. Valsartan besitzt eine selektive  
Wirkung auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der  
für die bekannten Effekte von Angiotensin II  
verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspie-  
gel von Angiotensin II infolge der AT<sub>1</sub>-Re-  
zeptorblockade mit Valsartan stimulieren  
möglicherweise den nicht blockierten AT<sub>2</sub>-  
Rezeptor, der die Wirkung des AT<sub>1</sub>-Rezep-  
tors auszugleichen scheint. Valsartan übt  
keinerlei partielle agonistische Wirkung auf  
den AT<sub>1</sub>-Rezeptor aus. Seine Affinität für den  
AT<sub>1</sub>-Rezeptor ist ungefähr 20.000-fach stär-  
ker als die für den AT<sub>2</sub>-Rezeptor. Valsartan  
hat keine Wirkung auf andere Hormonreze-  
ptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Be-  
deutung für die kardiovaskuläre Regulation.  
Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II),  
das Enzym, welches Angiotensin I zu Angio-

tensin 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-Antago-  
nisten ein Husten nicht zu erwarten. In ver-  
gleichenden klinischen Studien mit Valsartan  
und einem ACE-Hemmer war die Häufig-  
keit von trockenem Husten bei Patienten,  
die mit Valsartan behandelt wurden, signifi-  
kant 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 ( $p < 0,05$ ).

#### Hypertonie

Die Gabe von **Valsartan-ratiopharm®  
320 mg Filmtabletten** senkt bei Patienten  
mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die  
Pulsfrequenz zu beeinflussen.  
Bei den meisten Patienten setzt die anti-  
hypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stun-  
den nach Gabe einer oralen Einzeldosis ein;  
die stärkste Blutdrucksenkung wird nach  
4–6 Stunden erreicht. Die antihypertensive  
Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stun-  
den an. Nach wiederholter Einnahme ist ein  
wesentlicher blutdrucksenkender Effekt in-  
nerhalb von 2 Wochen zu beobachten, die  
maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb  
von 4 Wochen erreicht und bei Langzeitthe-  
rapie aufrechterhalten. Zusammen mit Hy-  
drochlorothiazid wird eine signifikante zu-  
sätzliche Blutdrucksenkung erreicht.  
Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte  
bisher nicht mit einem schnellen Blutdruck-  
anstieg (Rebound) oder anderen uner-  
wünschten Ereignissen in Verbindung ge-  
bracht 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 untersuch-  
te die Senkung der Albuminexkretion über  
den Urin (UAE) unter Valsartan (80–160 mg/  
1 × täglich) versus Amlodipin (5–10 mg/  
1 × täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern  
(durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Män-  
ner) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/  
min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder  
erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nie-  
renfunktion (Plasma-Kreatinin  $< 120$  µmol/l).  
Nach 24 Wochen 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 hyper-  
tensiven Patienten (Blutdruck = 150/  
88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie  
(Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min)  
und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Se-  
rum-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 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 möglicher-

weise 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 anderen klinischen Studie, in die 300 hypertensive pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 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.

#### Klinische Erfahrung bei Kindern unter 6 Jahren

Zwei klinische Studien mit 90 bzw. 75 Patienten wurden an Kindern im Alter von 1 bis 6 Jahren durchgeführt. Kinder unter 1 Jahr wurden nicht in diese Studien eingeschlossen. In der ersten Studie wurde die Wirksamkeit von Valsartan im Vergleich zu Placebo nachgewiesen, jedoch konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt werden. In der zweiten Studie waren höhere Dosen Valsartan verbunden mit einer größeren Blutdrucksenkung, aber der Trend der Dosis-Wirkungsbeziehung erreichte keine statistische Signifikanz. Auch der Unterschied der Behandlung im Vergleich zu Placebo war nicht signifikant. Aufgrund dieser Inkonsistenzen wird Valsartan für diese Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat darauf verzichtet, dass Studienergebnisse mit **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** 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 bei den Tabletten in 2–4 Stunden und bei der Lösung in 1–2 Stunden erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 23 % bei den Tabletten bzw. 39 % bei der Lösung. 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 Anwendung 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 wieder finden. Ein Hydroxy-Metabolit wurde im Plasma in niedrigen Konzentrationen identifiziert (weniger als 10 % der AUC von Valsartan). Dieser Metabolit ist pharmakologisch inaktiv.

### Ausscheidung

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ( $t_{1/2}$  < 1 h und  $t_{1/2\beta}$  etwa 9 h). (Valsartan wird primär biliär mit den Faeces (etwa 83 % der Dosis) und renal über den Urin (etwa 13 % der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Anwendung beträgt die Plasmaclearance 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.

### Kinetik in speziellen 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.

### Patienten mit 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.

**Patienten mit 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 Valsartan-Konzentrationen im Blut und dem Ausmaß von Leberfunktionsstörungen beobachtet. **Valsartan-ratiopharm® 320 mg Filmtabletten** 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.

#### **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 zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, 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 Men-

schen auf mg/m<sup>2</sup>-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<sup>2</sup>-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, irreversiblen 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  
Povidon (K30)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### **Filmüberzug**

Opadry II brown bestehend aus  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

27 Monate

### **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**

Blisterpackung (PVC/PE/PVdC/Aluminium)  
28, 56 und 98 Filmtabletten

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

79320.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
28.06.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07.08.2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2015

## **11. VERKAUFABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt