

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Valsargamma® 40 mg Filmtabletten
Valsartan

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 40 mg Valsartan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Valsargamma® 40 mg Filmtabletten sind weiße, runde Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite der Tablette.

Die Filmtablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hypertonie

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

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

Herzinsuffizienz

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

Bei klinisch stabilen Patienten kann mit der Behandlung bereits 12 Stunden nach einem Myokardinfarkt begonnen werden. Nach einer initialen Dosis von zweimal täglich 20 mg sollte die Valsartan-Dosis im Verlauf der nächsten Wochen schrittweise auf zweimal täglich 40 mg, 80 mg und 160 mg Valsartan erhöht werden. Die Startdosis steht als teilbare 40-mg-Filmtablette zur Verfügung. Die maximale Zieldosis beträgt zweimal täglich 160 mg Valsartan. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass die Patienten innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn eine Dosis von zweimal täglich 80 mg Valsartan erreichen. Die maximale Zieldosis von zweimal täglich 160 mg Valsartan sollte, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit, innerhalb von 3 Monaten erreicht werden. Wenn eine symptomatische Hypotonie oder eine Nierenfunktionsstörung auftritt, ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

Zur Nachbehandlung eines Herzinfarkts kann Valsartan zusammen mit anderen Arz-

neistoffen wie zum Beispiel Thrombolytika, Acetylsalicylsäure, Beta-Blockern, Statinen und Diuretika angewendet werden.

Die Kombination mit ACE-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Bei der Untersuchung von Patienten nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion durchgeführt werden.

Herzinsuffizienz

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

Valsartan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz angewendet werden. Allerdings wird die Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, Valsartan und einem Betablocker oder einem Kalium-sparenden Diuretikum nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei Untersuchungen von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer auch die Nierenfunktion überprüft werden.

Weitere Informationen zu speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Valsargamma® 40 mg Filmtabletten sind kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, mit Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

Pädiatrische Patienten

Hypertonie bei pädiatrischen Patienten

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 Jahre

Die verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Allerdings wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Valsargamma® 40 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 < 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 18 Jahren mit Leberfunktionsstörungen

Wie bei Erwachsenen sind Valsargamma® 40 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 Valsargamma® 40 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

Valsargamma® 40 mg Filmtabletten werden 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

Valsargamma® 40 mg Filmtabletten können unabhängig von einer Mahlzeit gegeben werden und sollten 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 Valsargamma® 40 mg Filmtabletten mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten



mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) 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 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 < 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 sollten Valsargamma® 40 mg Filmtabletten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit schwerem Natriummangel und/oder Volumenmangel (z. B. bei hochdosiertem Diuretikum) kann in seltenen Fällen bei Beginn der Behandlung mit Valsargamma® 40 mg Filmtabletten eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsargamma® 40 mg Filmtabletten auszugleichen, beispielsweise durch eine Reduzierung der Diuretika-Dosierung.

Nierenarterienstenose

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere ist eine sichere Anwendung von Valsargamma® 40 mg Filmtabletten nicht nachgewiesen worden.

Die kurzzeitige Anwendung von Valsargamma® 40 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 beeinflussen, die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte erhöhen können, wird als Sicherheitsmaßnahme eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen.

Nierentransplantation

Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Valsargamma® 40 mg Filmtabletten bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sollten nicht mit Valsargamma® 40 mg Filmtabletten behandelt werden, da ihr

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nicht aktiviert ist.

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sollten Valsargamma® 40 mg Filmtabletten bei Patienten mit Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

Herzinsuffizienz

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

Bei Beginn der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. Die Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer auch eine Überprüfung der Nierenfunktion umfassen (siehe Abschnitt 4.2).

Valsargamma® 40 mg Filmtabletten bewirkt bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig eine gewisse Blutdrucksenkung. Allerdings ist ein Behandlungsabbruch wegen andauernder symptomatischer Hypotonie in der Regel nicht erforderlich, sofern die Hinweise zur Dosierung befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen kann (z. B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz), war die Behandlung mit ACE-Hemmern mit Oligurie und/oder fortschreitender Azotämie sowie in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/oder dem Tod des Patienten verbunden. Da Valsartan ein Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwendung von Valsargamma® 40 mg Filmtabletten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion verbunden sein kann.

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

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. Valsargamma® 40 mg Filmtabletten sollten sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angioödem entwickeln und Valsargamma® 40 mg Filmtabletten sollten 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.

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 sind Valsargamma® 40 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 Valsargamma® 40 mg Filmtabletten bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

Das Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Valsargamma® 40 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 ACE-Hemmern berichtet. Da keine Therapieerfahrungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Valsartan und Lithium vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen.

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

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

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von

Nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen (NSAIDs) einschließlich selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure > 3 g/Tag) und nicht selektiven NSAIDs.

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer

sich verschlechternden Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Sonstiges

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

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).

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 Valsartan wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Valsartan im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist 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 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 Valsartan unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen. Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Valsartan während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimes-

ters 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Valsargamma® 40 mg Filmtabletten in der Stillzeit vorliegen, werden Valsargamma® 40 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/m²-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)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).



Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

– Hypertonie

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

Pädiatrische Patienten

Hypertonie

Die antihypertensive Wirkung von Valsartan wurde in zwei randomisierten, doppelblinden klinischen Studien 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 unerwünschten Ereignisse 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 Valsargamma® 40 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 Valsargamma® 40 mg Filmtabletten wurde nicht festgestellt. In einer zweiten Studie, in der 75 Kinder von 1 bis 6 Jahren randomisiert wurden, traten keine signifikanten Anstiege der Lebertransaminasen oder Todesfälle im Zusammenhang mit der Valsartanbehandlung auf.

Eine Hyperkaliämie wurde häufiger bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 18 Jahren mit zugrunde liegender chronischer Nierenerkrankung beobachtet.

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hyperkaliämie
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliums, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Schwindel bei Lagewechsel
Gelegentlich	Synkope, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Herzkrankungen	
Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, orthostatischer Hypotonus
Nicht bekannt	Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich Übelkeit, Diarrhö

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt Erhöhung der Leberfunktionswerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich Angioödem

Nicht bekannt Hautausschlag, Pruritus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung

Gelegentlich Akute Niereninsuffizienz, Erhöhung des Serumkreatinins

Nicht bekannt Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs

Allgemeine Erkrankungen

Gelegentlich Asthenie, Erschöpfung

Durch die enthaltenen entöten Phospholipide aus Sojabohnen können Valsargamma® 40 mg Filmtabletten sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung mit Valsargamma® 40 mg Filmtabletten kann eventuell eine ausgeprägte Hypotonie verursachen, die unter Umständen zu Bewusstseinsbeeinträchtigung, Kreislaufkollaps und/oder -schock führen kann.

Behandlung

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

Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert und Salz- und Plasmaersatzmittel rasch gegeben werden.

Eine Elimination von Valsartan durch Hämodialyse ist nicht zu erwarten.



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

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 AT₁-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der AT₁-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT₂-Rezeptor, der die Wirkung des AT₁-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT₁-Rezeptor aus. Seine Affinität für den AT₁-Rezeptor ist ungefähr 20.000-fach stärker als die für den AT₂-Rezeptor. Valsartan hat keine Wirkung auf andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

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

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

Die „VALsartan In Acute myocardial infarction“- (VALIANT)-Studie war eine randomisierte, kontrollierte, multinationale, doppelblinde Studie mit 14.703 Patienten nach akutem Myokardinfarkt und Anzeichen, Symptomen oder radiologischen Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz und/oder Hinweisen auf eine links-ventrikuläre, systolische Dysfunktion (Ejektionsfraktion ≤ 40 % [Radionukleotid-Ventrikulographie] bzw. ≤ 35 % [Echokardiographie oder ventrikuläre Kontrastangiographie]). Innerhalb eines Zeitraums von 12 Stunden bis 10 Tagen nach dem Auftreten der Symptome eines Myokardinfarkts wurden die Patienten auf eine der drei folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: Valsartan, Captopril oder die Kombination aus Valsartan und Captopril. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 2 Jahre. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten der Gesamtmortalität.

Valsartan war in Bezug auf eine Reduktion der Gesamtmortalität nach einem Myokardinfarkt genauso wirksam wie Captopril. Die Gesamtmortalität war in den drei Gruppen

vergleichbar und betrug in der Valsartan-Gruppe 19,9 %, in der Captopril-Gruppe 19,5 % und in der Valsartan-plus-Captopril-Gruppe 19,3 %. Die Kombination von Valsartan und Captopril erbrachte keinen weiteren Nutzen gegenüber einer Behandlung mit Captopril alleine. Bei der Gesamtmortalität wurden, unabhängig von Alter, Geschlecht, Rasse, Basistherapie und Grunderkrankung, keine Unterschiede zwischen Valsartan und Captopril festgestellt. Valsartan verlängerte auch die Zeit bis zum Auftreten von bzw. verringerte die kardiovaskuläre Mortalität, die Hospitalisierung wegen eines Herzversagens, das Auftreten eines erneuten Myokardinfarktes, eines Herzstillstandes mit Reanimation und nicht tödlicher Myokardinfarkte (sekundärer zusammengesetzter Endpunkt).

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

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

Herzinsuffizienz

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

plötzlicher Tod mit Reanimation, Hospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz und intravenöse Gabe von inotropen Substanzen oder Vasodilatoren über mindestens 4 Stunden, ohne Hospitalisierung“.

Die Gesamtmortalität war in der Valsartan- (19,7 %) und Placebogruppe (19,4 %) vergleichbar ($p = \text{NS}$). Der hauptsächliche Nutzen bestand in einer Reduktion des Risikos (13,9 % vs. 18,5 %) der ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz um 27,5 % (95 % CI: 17 bis 37 %). Bei Patienten, die mit einer Dreifachkombination, bestehend aus ACE-Hemmer, Betablocker und Valsartan, behandelt wurden, wurden Ergebnisse beobachtet, die Placebo zu begünstigten schienen (die zusammengesetzte Mortalität und Morbidität betrug 21,9 % in der Placebo versus 25,4 % in der Valsartan-Gruppe).

In einer Untergruppe von Patienten, die keinen ACE-Hemmer erhielten ($n = 366$), war der Nutzen im Hinblick auf die Morbidität am größten. In dieser Untergruppe wurde die Gesamtmortalität mit Valsartan im Vergleich zu Placebo signifikant um 33 % reduziert (95 % CI: -6 % bis 58 %) (17,3 % Valsartan vs. 27,1 % Placebo) und das zusammengesetzte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko wurde signifikant um 44 % reduziert (24,9 % Valsartan vs. 42,5 % Placebo).

Bei Patienten, die einen ACE-Hemmer ohne einen Betablocker erhielten, war die Gesamtmortalität in der Valsartan (21,8 %) und der Placebo-Gruppe (22,5 %) ähnlich ($p = \text{NS}$). Das zusammengesetzte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko war unter Valsartan gegenüber Placebo (31,0 % versus 36,3 %) signifikant um 18,3 % (95 % CI: 8 % bis 28 %) reduziert.

In der Gesamtpopulation der Val-HeFT-Studie zeigten die mit Valsartan behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der NYHA-Klasse und der Krankheitszeichen und Symptome der Herzinsuffizienz, wie Atemnot, Müdigkeit, Ödeme und Rasselgeräusche. Auch die Lebensqualität der Patienten unter Valsartan hatte sich nach einer Erhebung mit dem „Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life Score“ seit Studienbeginn bis zum Erreichen des Endpunktes im Vergleich zu Placebo verbessert. Die Auswurfraction hatte sich bei den mit Valsartan behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo seit Studienbeginn bis zum Erreichen des Endpunktes signifikant erhöht und der innere links-ventrikuläre diastolische Durchmesser wurde signifikant reduziert.

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 möglicherweise zur Hypertonie der Kinder, die in diese Studien eingeschlossen wurden, beigetragen haben.

Klinische Erfahrung bei Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter

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

–7 mm Hg niedriger als bei den Patienten unter Placebo.

Bei den Patienten, die die niedrige Dosis Valsartan erhielten, war der systolische Blutdruck im „trough“ vergleichbar mit dem der Patienten unter Placebo. Insgesamt war die antihypertensive Wirkung von Valsartan über alle demographischen Subgruppen konsistent.

In einer 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 4.2).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden die Spitzenkonzentrationen von Valsartan im Plasma 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 ausgegibt 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.

Elimination

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaupharmakinetik ($t_{1/2\alpha}$ < 1 h und $t_{1/2\beta}$ etwa 9 h). (Valsartan wird primär biliär mit den Fäzes (etwa 83 % der Dosis) und renal über den Urin (etwa 13 % der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Anwendung beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (etwa 30 % der Gesamtclearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz

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

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 zwischen den Valsartankonzentrationen im Blut und dem Ausmaß von Leberfunktionsstörungen beobachtet. Valsartan wurde bei Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Pädiatrische Patienten

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

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, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential 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 Säugetierperiode 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/m²-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/m²-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
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
vorverkleisterte Stärke (Mais)
Poloxamer 188
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat.

Filmüberzug:
Poly(vinylalcohol)
Talkum
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/OPA-Aluminium-PVC Blisterpackungen.

Valsargamma® 40 mg Filmtabletten sind erhältlich in folgenden Packungsgrößen: 14, 28, 30 Filmtabletten.

Musterpackung: 7 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Filmtabletten können in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

WöRwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Tel.: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
E-Mail: info@woerwagpharma.com

Mitvertrieb
AAA-Pharma GmbH
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Tel.: 0800/00 04 433
Fax: 0800/00 04 434
E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

78892.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

03/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt