

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diovan® 3 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 3 mg Valsartan.
 Sonstige Bestandteile:
 Jeder ml Lösung enthält 0,3 g Saccharose, 1,22 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), 5 mg Poloxamer (188), 0,99 mg Propylen-glycol und 3,72 mg Natrium.
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis unter 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Kinder von 1 bis unter 6 Jahren
 Die übliche Startdosis beträgt 1 mg/kg einmal täglich. Die nachfolgende Tabelle oben zeigt für einige ausgewählte Dosierungen die entsprechenden Volumina der Diovan Lösung zum Einnehmen.

Eine höhere Startdosis von 2 mg/kg kann in einigen ausgewählten Fällen in Betracht gezogen werden, wenn eine schnellere Senkung des Blutdrucks erforderlich ist. Die Dosis sollte basierend auf dem Blutdruckverhalten und der Verträglichkeit bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg/kg einmal täglich angepasst werden. Dosierungen über 4 mg/kg wurden bei Kindern im Alter zwischen 1 und unter 6 Jahren nicht untersucht.

Im Alter von 6 Jahren wird ein Wechsel zur Dosierung für Kinder von 6 bis 17 Jahren empfohlen. Einige Kinder können jedoch eine höhere Valsartan-Dosis benötigen als die höchste empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, kann die Dosis unter genauer Überwachung von Blutdruck und Verträglichkeit beibehalten werden.

Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren

Die Startdosis beträgt für die Diovan Lösung zum Einnehmen bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 35 kg einmal täglich 20 mg (entsprechend 7 ml Lösung) und bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr einmal täglich 40 mg (entsprechend 13 ml Lösung). Die Dosis sollte gemäß dem Ansprechen des Blutdrucks auf bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Val-

| Gewicht des Kindes | Valsartan-Dosis (für die übliche Startdosis von 1 mg/kg) | Volumen der Diovan Lösung zum Einnehmen |
|--------------------|--|---|
| 10 kg | 10 mg | 3,5 ml |
| 15 kg | 15 mg | 5,0 ml |
| 20 kg | 20 mg | 6,5 ml |
| 25 kg | 25 mg | 8,5 ml |
| 30 kg | 30 mg | 10 ml |

sartan (entsprechend 13 ml Lösung) bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 35 kg und 80 mg Valsartan (entsprechend 27 ml Lösung) bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr angepasst werden. Für Kinder, die bereits vor dem 6. Lebensjahr Valsartan erhalten haben, beachten Sie bitte die Dosierung für Diovan Lösung zum Einnehmen für Kinder im Alter von 1 bis unter 6 Jahren.

Wechsel zwischen Diovan Tabletten und Diovan Lösung zum Einnehmen

Es wird nicht empfohlen, zwischen Diovan Tabletten und Diovan Lösung zum Einnehmen zu wechseln, wenn es klinisch nicht notwendig ist.

Wenn der Wechsel von Diovan Tabletten auf Diovan Lösung zum Einnehmen aus klinischen Erwägungen als notwendig angesehen wird, sollte die Dosis wie in der folgenden Tabelle unten beschrieben angepasst und der Blutdruck sorgfältig überwacht werden. Die Dosis sollte auf Basis des Ansprechens des Blutdrucks und der Verträglichkeit titriert werden.

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

Diovan Tabletten sind nicht geeignet für Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren und für Kinder, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken von Tabletten haben.

Kinder unter 1 Jahr

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

Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 1 bis unter 18 Jahren mit Niereninsuffizienz

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 1 bis unter 18 Jahren mit Leberinsuffizienz

Wie bei Erwachsenen ist Diovan 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 Diovan 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

Diovan 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

Diovan kann unabhängig von einer Mahlzeit gegeben 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 Diovan mit Aiskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei

| Tabletten | Lösung | |
|-----------------|---|------------------------|
| Valsartan-Dosis | Zu verabreichende Valsartan-Dosis bei einem Wechsel | Einzunehmendes Volumen |
| 40 mg | 20 mg | 7 ml |
| 80 mg | 40 mg | 13 ml |
| 160 mg | 80 mg | 27 ml |
| 320 mg | Wegen des hohen Volumens der Lösung, die notwendig wäre, wird die Anwendung der Lösung nicht empfohlen. | |

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 sollte Diovan 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 Diovan eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Diovan auszugleichen, beispielsweise durch eine Reduzierung der Diuretika-Dosierung.

Nierenarterienstenose

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere ist eine sichere Anwendung von Diovan nicht nachgewiesen worden.

Die kurzzeitige Anwendung von Diovan 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 Diovan bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sollte Diovan bei Patienten mit Aorten- und Mitralklappenste-

nose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Diabetes

Diovan Lösung zum Einnehmen enthält 0,3 g Saccharose pro Milliliter. Dies sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus berücksichtigt werden.

Hereditäre Fructose-/Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Methyl-4-hydroxybenzoat

Diovan Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat, das (möglicherweise verzögerte) allergische Reaktionen verursachen kann.

Poloxamer

Diovan Lösung zum Einnehmen enthält Poloxamer (188), das zu weichem Stuhl führen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 3,72 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,19 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

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. Diovan sollte sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angioödem entwickeln und Diovan sollte dann nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 Anwen-

dung von Diovan eine Einschränkung der Nierenfunktion mit sich bringen kann.

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

Wechsel der Darreichungsform

Diovan Lösung zum Einnehmen ist nicht bioäquivalent zur Tablettenform und die Patienten sollten nicht wechseln, wenn es klinisch nicht notwendig ist. Zur Dosierungsanleitung siehe Abschnitt 4.2.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und pädiatrischen Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (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 Zuständen (Fieber, Dehydrierung), die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, gegeben wird.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Wie bei Erwachsenen ist Diovan 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 Diovan 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-Aldosteron-Systems (RAAS) mit AIIAs, ACE-Hemmern 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) einhergeht (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 Diovan, 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, Amlodipin und Glibenclamid.

Pädiatrische Patienten

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Diovan in der Stillzeit vorliegen, wird Diovan 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 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

Nebenwirkungen werden in absteigender Folge nach ihrer Häufigkeit angegeben, wobei die häufigsten als erste gemäß folgender Konvention genannt werden: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/10 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (die Häufigkeit kann anhand der vorhandenen Daten nicht bestimmt werden). 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, bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| 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 (jede gefolgt von einer Erweiterungsphase oder -studie) und einer offenen Studie untersucht. Diese Studien umfassten 711 pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit oder ohne chronische Nierenerkrankung (CKD), von denen 560 Teilnehmer Valsartan erhielten. Mit Ausnahme einzelner gastrointestinaler Erkrankungen (wie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) und Schwindel wurden im Hinblick auf Typ, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse keine relevanten Unterschiede zwischen dem Sicherheitsprofil für pädiatrische Patienten von 6 bis unter 18 Jahren und dem bislang für erwachsene Patienten beobachteten Sicherheitsprofil identifiziert.

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

Eine gepoolte Analyse von 560 hypertensiven Patienten (im Alter von 6 bis 17 Jahren), die entweder eine Valsartan-Monotherapie [n = 483] oder eine antihypertensive Kombinationstherapie mit Valsartan [n = 77] erhalten hatten, wurde durchgeführt. Von diesen 560 Patienten hatten 85 (15,2%) eine CKD (Ausgangswert GFR < 90 ml/min/1,73 m²). Insgesamt brachen 45 Patienten (8,0%) die Studie wegen unerwünschter Er-

eignisse ab. Insgesamt 111 Patienten (19,8%) erlitten eine Nebenwirkung, wobei Kopfschmerzen (5,4%), Schwindel (2,3%) und Hyperkaliämie (2,3%) am häufigsten waren. Bei Patienten mit CKD waren die häufigsten Nebenwirkungen Hyperkaliämie (12,9%), Kopfschmerzen (7,1%), erhöhte Kreatininwerte im Blut (5,9%) und Hypotonie (4,7%). Bei Patienten ohne CKD waren die häufigsten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (5,1%) und Schwindel (2,7%). Nebenwirkungen wurden häufiger beobachtet bei Patienten, die Valsartan in Kombination mit anderen antihypertensiven Medikamenten erhalten hatten als bei einer Valsartan-Monotherapie.

Die antihypertensive Wirkung von Valsartan bei Kindern im Alter von 1 bis unter 6 Jahren wurde in drei randomisierten, doppelblinden klinischen Studien untersucht (jeweils gefolgt von einer Erweiterungsphase). In der ersten Studie mit 90 Kindern im Alter von 1 bis unter 6 Jahren wurden zwei Todesfälle und isolierte Fälle von deutlichen Anstiegen der Lebertransaminasen beobachtet. Diese Fälle traten in einer Population mit signifikanten Begleiterkrankungen auf. Ein kausaler Zusammenhang mit Diovan wurde nicht festgestellt. In den beiden folgenden Studien, in die 202 Kinder von 1 bis unter 6 Jahren randomisiert wurden, traten keine signifikanten Anstiege der Lebertransaminasen oder Todesfälle im Zusammenhang mit der Valsartan-Behandlung auf.

In einer gepoolten Analyse der beiden nachfolgenden Studien mit 202 hypertensiven Kindern (im Alter von 1 bis unter 6 Jahren) erhielten alle Patienten eine Valsartan-Monotherapie in den Doppelblindphasen (ohne Placebo-Entzugsphase). Von diesen nahmen 186 Patienten entweder an einer Erweiterungsstudie oder an einer offenen Studie teil. Von den 202 Patienten hatten 33 (16,3%) eine CKD (Ausgangswert eGFR < 90 ml/min). In der Doppelblindphase brachen zwei Patienten (1%) wegen einer Nebenwirkung die Studie ab. In der offenen Studie oder Erweiterungsphase brachen vier Patienten (2,1%) wegen einer Nebenwirkung ab. In der Doppelblindphase erlitten 13 (7,0%) Patienten mindestens eine Nebenwirkung. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Erbrechen n = 3 (1,6%) und Durchfall n = 2 (1,1%). In der CKD-Gruppe gab es eine Nebenwirkung (Diarrhö). In der offenen Phase hatten 5,4% der Patienten (10/186) mindestens eine Nebenwirkung. Die häufigste Nebenwirkung war ein verminderter Appetit, der von zwei Patienten berichtet wurde (1,1%). Sowohl in der Doppelblind- als auch in der offenen Phase wurde Hyperkaliämie für einen Patienten in jeder Phase berichtet. Es gab keine Fälle von Hypotonie oder Schwindelgefühl in der Doppelblind- oder offenen Phase.

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

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

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

| | |
|---|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
| Nicht bekannt | Thrombozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Nicht bekannt | Überempfindlichkeit einschließlich Serumkrankheit |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Gelegentlich | Hyperkaliämie |
| Nicht bekannt | Anstieg des Serumkaliums, Hyponatriämie |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Häufig | Schwindel, Schwindel bei Lagewechsel |
| Gelegentlich | Synkope, Kopfschmerzen |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | |
| Gelegentlich | Vertigo |
| Herzerkrankungen | |
| Gelegentlich | Herzinsuffizienz |
| Gefäßerkrankungen | |
| Häufig | Hypotonie, orthostatischer Hypotonus |
| Nicht bekannt | Vaskulitis |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| Gelegentlich | Husten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Gelegentlich | Übelkeit, Diarrhö |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Nicht bekannt | Erhöhung der Leberfunktionswerte |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Gelegentlich | Angioödem |
| Nicht bekannt | Bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| Nicht bekannt | Myalgie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Häufig | Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung |
| Gelegentlich | Akute Niereninsuffizienz, Erhöhung des Serumkreatinins |
| Nicht bekannt | Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs |
| Allgemeine Erkrankungen | |
| Gelegentlich | Asthenie, Erschöpfung |

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte. Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert werden und Salz- und Plasmaersatzmittel rasch verabreicht werden. Eine Elimination von Valsartan durch Hämodialyse ist nicht zu erwarten.

5. 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 tro-

ckener 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).

Anwendung bei Erwachsenen

Die Gabe von Diovan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach 4–6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Nach wiederholter Einnahme ist ein wesentlicher blutdrucksenkender Effekt innerhalb von 2 Wochen zu beobachten, die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 Wochen erreicht und bei Langzeittherapie aufrechterhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.

Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht werden.

Bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie konnte gezeigt werden, dass Valsartan die Ausscheidung von Albumin über den Urin reduziert. Die MARVAL-(Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-Studie untersuchte die Senkung der Albuminexkretion über den Urin (UAE) unter Valsartan (80–160 mg/1 × täglich) versus Amlodipin (5–10 mg/einmal täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin < 120 µmol/l). Nach 24 Wochen war die UAE reduziert (p < 0,001), und zwar unter Valsartan um 42% (-24,2 µg/min; 95%-KI: -40,4 bis -19,1) und um etwa 3% (-1,7 µg/min; 95%-KI: -5,6 bis 14,9) unter Amlodipin trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen.

Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin = 80 µmol/l). Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 und 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%-KI: 22 bis 47%) und um 44% unter Valsartan 320 mg (95%-KI: 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.

Andere: Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

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

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

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

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

Hypertonie (Pädiatrische Patienten)

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

Klinische Erfahrung bei Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter

In einer klinischen Studie, in die 261 hypertensive pädiatrische Patienten von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen wurden, erhielten Patienten mit < 35 kg Körpergewicht täglich Valsartan-Tabletten mit 10, 40 oder 80 mg (niedrige, mittlere und hohe Dosen) und Patienten mit ≥ 35 kg Körpergewicht

täglich Valsartan-Tabletten mit 20, 80 und 160 mg (niedrige, mittlere und hohe Dosen). Nach 2 Wochen senkte Valsartan sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck dosisabhängig. Insgesamt reduzierten die drei Dosislevel (niedrig, mittel und hoch) den systolischen Blutdruck signifikant um 8, 10 bzw. 12 mmHg 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 mmHg niedriger als bei den Patienten unter Placebo. Bei den Patienten, die die niedrige Dosis Valsartan erhielten, war der systolische Blutdruck im „trough“ vergleichbar mit dem der Patienten unter Placebo. Insgesamt war die antihypertensive Wirkung von Valsartan über alle demographischen Subgruppen konsistent.

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

In einer dritten, offenen Studie, in die 150 hypertensive Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren eingeschlossen wurden, erhielten geeignete Patienten (systolischer Blutdruck ≥ 95 ste Perzentile für Alter, Geschlecht und Größe) Valsartan für 18 Monate, um die Sicherheit und die Verträglichkeit zu beurteilen. Von den 150 Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, erhielten 41 Patienten auch eine antihypertensive Begleitmedikation. Die Patienten wurden auf Basis ihrer Gewichtskategorien für die Start- und Erhaltungsdosis dosiert. Patienten mit einem Gewicht von ≥ 18 kg bis < 35 kg, ≥ 35 kg bis < 80 kg und ≥ 80 kg bis < 160 kg erhielten 40 mg, 80 mg und 160 mg, und nach einer Woche wurde die Dosierung entsprechend erhöht auf 80 mg, 160 mg und 320 mg. Die eine Hälfte der eingeschlossenen Patienten (50,0%, $n = 75$) hatte CKD; davon hatten 29,3% (44) der Patienten CKD Stadium 2 (GFR 60–89 ml/min/1,73 m²) oder Stadium 3 (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²). Die durchschnittliche Senkung des systolischen Blutdrucks betrug 14,9 mmHg bei allen Patienten (Ausgangswert 133,5 mmHg), 18,4 mmHg bei Patienten mit CKD (Ausgangswert 131,9 mmHg) und 11,5 mmHg bei Patienten ohne CKD (Ausgangswert 135,1 mmHg). Der Prozentsatz der Patienten, die eine Gesamt-Blutdruckkontrolle er-

reichten (systolischer und diastolischer Blutdruck < 95 ste Perzentile), war leicht höher in der CKD-Gruppe (79,5%) im Vergleich zu der Nicht-CKD-Gruppe (72,2%).

Klinische Erfahrung bei Kindern unter 6 Jahren

Drei klinische Studien mit 291 Patienten wurden an Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren durchgeführt. Kinder unter 1 Jahr wurden nicht in diese Studien eingeschlossen.

In der ersten Studie mit 90 Patienten konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt werden. In der zweiten Studie mit 75 Patienten waren jedoch höhere Dosen Valsartan mit einer größeren Blutdrucksenkung verbunden.

Die dritte Studie war eine 6-wöchige, randomisierte, doppelblinde Studie zur Evaluierung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Valsartan bei 126 Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren mit Bluthochdruck, mit oder ohne CKD, randomisiert auf entweder 0,25 mg/kg oder 4 mg/kg Körpergewicht. Am Endpunkt betrug die Reduktion des mittleren systolischen Blutdrucks (MSBP)/mittleren diastolischen Blutdrucks (MDBP) mit Valsartan 4,0 mg/kg im Vergleich zu Valsartan 0,25 mg/kg 8,5/6,8 mmHg bzw. 4,1/0,3 mmHg; ($p = 0,0157/p < 0,0001$). Ebenso zeigte die CKD-Untergruppe auch eine Reduktion von MSBP/MDBP mit Valsartan 4,0 mg/kg gegenüber 0,25 mg/kg (9,2/6,5 mmHg vs. 1,2/ +1,3 mmHg).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat darauf verzichtet, dass Studienergebnisse mit Diovan 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. Die systemische Verfügbarkeit und die Spitzenplasmakonzentration von Valsartan ist bei der Lösung ungefähr 1,7-fach bzw. 2,2-fach höher als im Vergleich zu den Tabletten.

Durch die Einnahme während einer Mahlzeit wird die Exposition gegenüber Valsartan (gemessen anhand der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve = AUC) um etwa 40% und die Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) um etwa 50% verringert. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Die Verringerung der AUC scheint jedoch keine klinisch relevante Verminderung der therapeutischen Wirkung zu bewirken, und daher kann Valsartan entweder mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady-State von Valsartan nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 17 Liter, was darauf

hindeutet, dass sich Valsartan im Gewebe nicht ausgiebig verteilt. Valsartan wird stark an Serumproteine (94–97%), vor allem an Albumin, gebunden.

Biotransformation

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

Elimination

Valsartan zeigt eine multiexponentielle Abbaukinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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 Verabreichung beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (etwa 30% der Gesamtclearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Kinetik in speziellen Patientengruppen

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 Valsartan-Konzentrationen im Blut und dem Ausmaß von Leberfunktionsstörungen beobachtet. Diovan 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 (siehe Information zur Resorption im Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6).

Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/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 neonatale/juvenile Ratten (postnatal von Tag 7 bis Tag 70) in niedrigen Dosen von 1 mg/kg/Tag (etwa 10–35 % der bei Kindern maximal empfohlenen Dosis von 4 mg/

kg/Tag auf Basis der systemischen Exposition) führte zu persistentem, 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

- Saccharose
- Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
- Kaliumsorbit
- Poloxamer (188)
- Citronensäure
- Natriumcitrat
- Künstliches Heidelbeeraroma (538926 C)
- Propylenglycol
- Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
- Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
- Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nach Anbruch kann die Flasche bis zu 3 Monate bei Temperaturen unter 30 °C aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

180-ml-Braunglasflasche (Typ III) mit einem weißen kindersicheren Polypropylenverschluss einschließlich einer Polyethylen-Siegelkappe und einem gelben oder farblosen Sicherheitsring. Zusätzlich enthält die Packung ein Dispensierset bestehend aus einer 5-ml-Polypropylen-Dosierspritze für die Einnahme, einem Flaschenadapter und einem 30-ml-Polypropylen-Messbecher. Packungsgröße: 1 Flasche enthält 160 ml Lösung zum Einnehmen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de

Postanschrift:

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

8. ZULASSUNGSNUMMER

82267.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Mai 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt