

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 320 mg Valsartan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Dunkel grau-violette, bikonvexe, kapselförmige Filmtablette (8,1 x 17,7 mm) mit einer Bruchkerbe.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Valsartan einmal täglich. Eine antihypertensive Wirkung wird im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt wird nach 4 Wochen beobachtet. Bei einigen Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wurde, kann die Dosis auf 160 mg erhöht werden, maximal jedoch auf 320 mg.

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten kann auch zusammen mit anderen Antihypertensiva gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Die zusätzliche Gabe eines Diuretikums wie Hydrochlorothiazid senkt den Blutdruck bei diesen Patienten noch stärker.

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

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, mit Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

Pädiatrische Patienten

Hypertonie bei pädiatrischen Patienten

Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren

Die Startdosis beträgt 40 mg einmal täglich bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 35 kg und 80 mg einmal täglich bei einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr. Die Dosis sollte auf der Basis des Ansprechens des Blutdrucks und der Verträglichkeit angepasst werden. Bezüglich der Höchstdosen, die in klinischen Prüfungen geprüft wurden, wird auf die folgende Tabelle verwiesen.

Höhere als die in der Tabelle aufgelisteten Dosierungen wurden nicht untersucht und werden daher nicht empfohlen.

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 Jahren

Die verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten bei Kindern unter 1 Jahr wurden nicht nachgewiesen.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörungen

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

Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis unter 18 Jahren mit Leberfunktionsstörungen

Wie bei Erwachsenen ist Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, mit Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrung mit Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

Pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz und nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten wird wegen fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht für die Behandlung der Herzinsuffizienz und zur Nachbehandlung eines Myokardinfarktes bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten kann unabhängig von einer Mahlzeit gegeben und sollte mit Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 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 Valsartan-ratiopharm[®] 320 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 Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten auszugleichen, beispielsweise durch eine Reduzierung der Diuretika-Dosierung.

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten

ratiopharm

Nierenarterienstenose

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere ist eine sichere Anwendung von *Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten* nicht nachgewiesen worden.

Die kurzzeitige Anwendung von *Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten* bei 12 Patienten mit renovaskulärer Hypertonie infolge einer einseitigen Nierenarterienstenose beeinflusste die renale Hämodynamik, Serumkreatinin oder Blutharnstoffwerte nicht signifikant. Da andere Wirkstoffe, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, die Blutharnstoff- und Serumkreatininwerte erhöhen können, wird als Sicherheitsmaßnahme eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen.

Nierentransplantation

Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von *Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten* bei Patienten vor, die sich vor kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie

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

Schwangerschaft

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

Sonstige Erkrankungen, die das Renin-Angiotensin-System stimulieren

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-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 *Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten* mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion verbunden sein kann.

Historie von Angioödemem

Angioödemem, 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 Angioödemem schon vorher mit anderen Arzneimitteln inklusive ACE-Inhibitoren auf. Valsartan sollte sofort bei Patienten abgesetzt werden, die Angioödemem entwickeln und Valsartan sollte dann nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

Pädiatrische Patienten

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und pädiatrischen Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten während der Behandlung mit Valsartan engmaschig überwacht werden. Dies gilt besonders, wenn Valsartan bei Vorhandensein von sonstigen Zuständen (Fieber, Dehydrierung), die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, gegeben wird.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Wie bei Erwachsenen ist Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, mit Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrung mit Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten bei pädiatrischen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

Sonstige Bestandteile

Natrium

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Valsartan-ratiopharm Filmtabletten, berichtet. Sollte sich diese Kombination als notwendig erweisen, wird bei gleichzeitiger Anwendung die Überwachung der Serum-Lithium-Konzentration empfohlen. Wird auch ein Diuretikum verwendet, kann das Risiko einer Lithiumtoxizität vermutlich weiter erhöht sein.

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

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

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von

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

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Transporter

In-vitro-Daten 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.

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten in der Stillzeit vorliegen, wird Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeburten gestillt werden.

Fertilität

Valsartan hatte keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag. Dies ist das 6-Fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/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 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 < 1/10); 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

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten

ratiopharm

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliums, Hyponatriämie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Gefäßkrankungen	
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 Patienten Valsartan erhielten. Mit Ausnahme einzelner gastrointestinaler Erkrankungen (wie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) und Schwindel wurden im Hinblick auf Typ, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse keine relevanten Unterschiede zwischen dem Sicherheitsprofil für pädiatrische Patienten von 6 bis unter 18 Jahren und dem bislang für erwachsene Patienten beobachteten Sicherheitsprofil identifiziert.

Eine gepoolte Analyse von 560 pädiatrischen Bluthochdruckpatienten (im Alter von 6-17 Jahren), die entweder eine Valsartan-Monotherapie [n = 483] oder eine kombinierte antihypertensive Therapie einschließlich Valsartan [n = 77] erhielten, wurde durchgeführt. Von den 560 Patienten hatten 85 (15,2 %) CKD (Ausgangs-GFR < 90 ml/min/1,73 m²). Insgesamt brachen 45 (8,0 %) Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen eine Studie ab. Insgesamt 111 (19,8 %) Patienten erlebten eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), wobei Kopfschmerzen (5,4 %), Schwindel (2,3 %) und Hyperkaliämie (2,3 %) am häufigsten auftraten. Bei den Patienten mit CKD waren Hyperkaliämie (12,9 %), Kopfschmerzen (7,1 %), erhöhter Blutkreatininwert (5,9 %) und Hypotonie (4,7 %) die häufigsten Nebenwirkungen. Bei Patienten ohne CKD waren die häufigsten UAWs Kopfschmerzen (5,1 %) und Schwindel (2,7 %). UAWs wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die Valsartan in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Medikamenten erhielten als bei einer Valsartan-Monotherapie.

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

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

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten

ratiopharm

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

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

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hyperkaliämie
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliums, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Schwindel bei Lagewechsel
Gelegentlich	Synkope, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßkrankungen	
Häufig	Hypotonie, orthostatischer Hypotonus
Nicht bekannt	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Übelkeit, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Angioödem
Nicht bekannt	Bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten

ratiopharm

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung
Gelegentlich	Akute Niereninsuffizienz, Erhöhung des Serumkreatinins
Nicht bekannt	Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs
Allgemeine Erkrankungen	
Gelegentlich	Asthenie, Erschöpfung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

<http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung mit Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten kann eventuell eine ausgeprägte Hypotonie 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 trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5 %, unter einem Thiazid-Diuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ($p < 0,05$).

Hypertonie

Die Gabe von Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die 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.

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten

ratiopharm

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

Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 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 % CI: 22 bis 47 %) und um 44 % unter Valsartan 320 mg (95 % CI: 31 bis 54 %) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

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

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

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

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

Pädiatrische Patienten

Hypertonie

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

Klinische Erfahrung bei Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter

In einer klinischen Studie, in die 261 hypertensive pädiatrische Patienten von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen wurden, erhielten Patienten mit < 35 kg Körpergewicht täglich Valsartan-Tabletten mit 10, 40 oder 80 mg (niedrige, mittlere und hohe Dosen) und Patienten mit ≥ 35 kg Körpergewicht täglich Valsartan-Tabletten mit 20, 80 und 160 mg (niedrige, mittlere und hohe Dosen). Nach 2 Wochen senkte Valsartan sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck dosisabhängig. Insgesamt reduzierten die drei Dosislevel (niedrig, mittel und hoch) den systolischen Blutdruck signifikant um 8, 10 bzw. 12 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

Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 klinischen Studie mit 150 pädiatrischen Bluthochdruckpatienten im Alter von 6 bis 17 Jahren erhielten teilnahmeberechtigte Patienten (systolischer Blutdruck ≥ 95 . Perzentil für Alter, Geschlecht und Größe) 18 Monate lang Valsartan, um die Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten. Von den 150 Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, erhielten 41 Patienten gleichzeitig eine antihypertensive Medikation.

Die Patienten wurden basierend auf ihren Gewichtsklassen für Start- und Erhaltungsdosen dosiert. Patienten mit einem Gewicht von ≥ 18 bis < 35 kg, ≥ 35 bis < 80 kg und ≥ 80 bis < 160 kg erhielten 40 mg, 80 mg und 160 mg. Die Dosen wurden nach einer Woche auf jeweils 80 mg, 160 mg bzw. 320 mg titriert. Die Hälfte der eingeschlossenen Patienten (50,0 %, n = 75) hatten eine CKD, 29,3 % (44) der Patienten mit CKD-Stadium 2 (GFR 60 - 89 ml/min/1,73 m²) oder Stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m²). 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-Blutdruck-Kontrolle (sowohl systolischer als auch diastolischer BP < 95 . Perzentil) erreichten, war in der CKD-Gruppe (79,5 %) etwas höher als in 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 Arzneimittelagentur hat darauf verzichtet, dass Studienergebnisse mit *Valsartan-ratiopharm[®] 320 mg Filmtabletten* in allen Untergruppen von pädiatrischen Patienten bei Herzinsuffizienz und Herzinsuffizienz nach einem Myokardinfarkt vorgelegt werden müssen. Für Informationen zur Anwendung bei Kindern siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Valsartan wird nicht in hohem Maße einer Biotransformation unterzogen da sich nur etwa 20 % der Dosis als Metaboliten 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 Abbaukinetik ($t_{1/2} < 1$ h und $t_{1/2\beta}$ etwa 9 h). (Valsartan wird primär biliär mit den Faeces (etwa 83 % der Dosis) und renal über den Urin (etwa 13 % der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (etwa 30 % der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

Kinetik in speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Valsartan ist stark an Plasmaproteine gebunden. Eine Elimination durch Dialyse ist daher nicht zu erwarten.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Etwa 70 % der aufgenommenen Dosis wird über die Galle ausgeschieden, im Wesentlichen in unveränderter Form. Valsartan wird keiner nennenswerten Biotransformation unterzogen. Eine Verdoppelung der Exposition (AUC) wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Es wurde jedoch keine Korrelation zwischen den Valsartan-Konzentrationen 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 (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, 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 neonatalen/juvenilen Ratten (postnatal von Tag 7 bis Tag 70) in niedrigen Dosen von 1 mg/kg/Tag (etwa 10-35 % der bei Kindern maximal empfohlenen Dosis von 4 mg/kg/Tag auf Basis der systemischen Exposition) führte zu persistentem, irreversiblen Nierenschaden. Diese Auswirkungen stellen eine erwartete überschießende pharmakologische Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Blockern vom Typ 1 dar; diese Effekte werden beobachtet, wenn Ratten während der ersten 13 Lebenstage behandelt werden. Dieser Zeitraum

entspricht 36 Schwangerschaftswochen beim Menschen und kann sich gelegentlich auf bis zu 44 Wochen nach Empfängnis beim Menschen verlängern. Die Ratten in der juvenilen Valsartan-Studie wurden bis zum Tag 70 behandelt und Auswirkungen auf die renale Reifung (4-6 Wochen postnatal) können nicht ausgeschlossen werden. Beim Menschen ist die funktionale renale Reifung ein laufender Prozess während des ersten Lebensjahres. Folglich kann eine klinische Relevanz für Kinder < 1 Jahr nicht ausgeschlossen werden, während die präklinischen Daten nicht auf Sicherheitsprobleme für Kinder, die älter als 1 Jahr sind, hindeuten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K30)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

27 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

79320.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juni 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig