

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diovan® 80 mg Filmtabletten  
Diovan® 160 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 80 mg Valsartan.  
Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

80 mg: Blass-rote, runde Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und Bruchrille auf einer Seite. Auf der einen Seite der Bruchrille ist „D“, auf der anderen Seite der Bruchrille „V“ und auf der anderen Seite der Tablette „NVR“ eingeprägt. Die Bruchrille dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

160 mg: Grau-orange, ovoide, leicht konvexe Filmtablette mit Bruchrille auf einer Seite. Auf der einen Seite der Bruchrille ist „DX“, auf der anderen Seite der Bruchrille „DX“ und auf der anderen Seite der Tablette „NVR“ eingeprägt. Die Bruchrille dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Hypertonie (nur 40 mg)

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

#### Hypertonie (nur 80 mg, 160 mg und 320 mg)

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

#### Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)

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

#### Herzinsuffizienz (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Hypertonie (nur 80 mg, 160 mg und 320 mg)

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. Diovan 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.

#### Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)

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

Zur Nachbehandlung eines Herzinfarkts kann Valsartan zusammen mit anderen Arzneistoffen wie z. B. Thrombolytika, Acetylsalicylsäure, Beta-Blockern, Statinen und Diuretika angewendet werden. Die Kombination mit ACE-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

#### Herzinsuffizienz (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)

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

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

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

#### Weitere Informationen zu speziellen Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

##### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Diovan 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.

##### Kinder und Jugendliche

### Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Für Kinder und Jugendliche, die keine Tablette schlucken können, 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 als bei den Tabletten.

#### *Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren*

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

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

Gewicht	In klinischen Studien geprüfte Höchstdosen von Tabletten
≥18 kg bis <35 kg	80 mg
≥35 kg bis <80 kg	160 mg
≥80 kg bis ≤160 kg	320 mg

Für Kinder, die bereits vor dem 6. Lebensjahr Valsartan erhalten haben, beachten Sie bitte die Dosierung für Diovan Lösung zum Einnehmen (Kinder im Alter von 1 bis unter 6 Jahren).

#### *Kinder unter 6 Jahre*

Bei Kindern im Alter von 1 bis 5 Jahren und für Kinder, die Schwierigkeiten mit dem Schlucken von Tabletten haben, wird Diovan Lösung zum Einnehmen empfohlen. Die verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Diovan bei Kindern unter 1 Jahr wurden nicht nachgewiesen.

#### *Wechsel von Diovan Lösung zum Einnehmen auf Diovan Tabletten*

Wenn die Umstellung von Diovan Lösung zum Einnehmen auf Diovan Tabletten als klinisch wichtig erachtet wird, sollte anfangs 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.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min und Kindern und Jugendlichen, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für Kinder und Jugendliche 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 Kindern und Jugendlichen von 6 bis unter 18 Jahren mit Leberfunktionsstörungen

Wie bei Erwachsenen ist Diovan bei Kindern und Jugendlichen 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 Kindern und Jugendlichen mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Dosis 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

#### Kinder und Jugendliche 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 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 Diovan mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (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  $< 10 \text{ ml/min}$  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  $> 10 \text{ ml/min}$  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 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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

### Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)

Es ergaben sich keine Hinweise auf einen zusätzlichen klinischen Nutzen durch eine gemeinsame Anwendung von Captopril und Valsartan. Hingegen nahm das Risiko für das Auftreten unerwünschter Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien zu (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Deshalb wird die kombinierte Anwendung von Valsartan mit einem ACE-Hemmer nicht empfohlen.

Die Initialbehandlung von Patienten mit Diovan nach einem Myokardinfarkt sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei der Untersuchung von Patienten nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Diovan bei Patienten nach Myokardinfarkt führt häufig zu einer Blutdrucksenkung. Ein Therapieabbruch aufgrund einer andauernden symptomatischen Hypotonie ist jedoch im Allgemeinen nicht erforderlich, sofern die Dosierungsanleitung eingehalten wird (siehe Abschnitt 4.2).

### Herzinsuffizienz (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)

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

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

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

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängen kann (z. B. Patienten mit einer schweren kongestiven 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-Blocker ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwendung von Diovan mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion verbunden sein kann.

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

### Historie von Angioödemem

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

### Sonstige Erkrankungen, die das Renin-Angiotensin-System stimulieren (nur 320 mg)

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-System abhängen kann (z. B. Patienten mit einer schweren Stauungsinsuffizienz des Herzens), wurde die Behandlung mit ACE-Hemmern mit einer Oligurie und/oder progredient verlaufenden Azotämie in Verbindung gebracht, in seltenen Fällen sogar mit akutem Nierenversagen und/oder Tod. Da Valsartan ein Angiotensin-II-Antagonist ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwendung von 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 Abschnitt 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.

### Kinder und Jugendliche

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min und Kindern und Jugendlichen, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für Kinder und Jugendliche 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 Diovan bei Kindern und Jugendlichen 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 Kindern und Jugendlichen 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 AIIIRAs, 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) einher geht (siehe Abschnitt 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 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.

Kinder und Jugendliche

Bei der Hypertonie von Kindern und Jugendlichen, bei denen zugrundeliegende 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 (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs 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 (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen. Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs 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 AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 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/m<sup>2</sup>-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass 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 ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (die Häufigkeit ist 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

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

Kinder und Jugendliche

Hypertonie

Die antihypertensive Wirkung von Valsartan wurde in zwei randomisierten, doppelblinden klinischen Studien (jede gefolgt von einer Erweiterungsstudie) und einer offenen Studie untersucht. Diese Studien umfassten 711 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit oder ohne chronische Nierenerkrankung (CKD), von denen 560 Teilnehmer Valsartan erhalten haben. 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 Kinder und Jugendliche von 6 bis unter 18 Jahren und dem bislang für erwachsene Patienten beobachteten Sicherheitsprofil identifiziert.

Die neurokognitive Beurteilung und die Auswertung der Entwicklung von Kindern und Jugendlichen 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 m<sup>2</sup>). Insgesamt brachen 45 Patienten (8,0 %) die Studie wegen Nebenwirkungen 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 (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 zugrundeliegenden 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)

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Serumkrankheit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Gelegentlich	Hyperkaliämie
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliums, Hyponatriämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	

Häufig	Schwindel, Schwindel bei Lagewechsel
Gelegentlich	Synkope, Kopfschmerzen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Vertigo
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Herzinsuffizienz
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hypotonie, orthostatischer Hypotonus
Nicht bekannt	Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Gelegentlich	Übelkeit, Diarrhö
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Angioödem
Nicht bekannt	Bullöse Dermatitis, Hautausschlag, Pruritus
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Myalgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung
Gelegentlich	Akute Niereninsuffizienz, Erhöhung des Serumkreatinins
Nicht bekannt	Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

## Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 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-Antagonisten, rein, ATC-Code: C09C A03

Valsartan ist ein oral wirksamer, potenter und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Valsartan besitzt eine selektive Wirkung auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT<sub>2</sub>-Rezeptor, der die Wirkung des AT<sub>1</sub>-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor aus. Seine Affinität für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor ist ungefähr 20.000-fach stärker als die für den AT<sub>2</sub>-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 (nur 80 mg, 160 mg und 320 mg)

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 x 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 % 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 and 640 mg/einmal täglich) und über 30 Wochen behandelt. Der Zweck der Studie war die Ermittlung der optimalen Dosis Valsartan zur Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes. Nach 30 Wochen war die prozentuale Veränderung der UAE seit Studienbeginn unter Valsartan 160 mg signifikant um 36 % (95 % CI: 22 bis 47 %) und um 44 % unter Valsartan 320 mg (95 % CI: 31 bis 54 %) reduziert worden. Es wurde

gefolgt, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

#### Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)

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

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

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

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

#### Herzinsuffizienz (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)

Val-HeFT war eine randomisierte, kontrollierte, multinationale klinische Studie, in der die Wirkung von Valsartan auf die Morbidität und Mortalität bei 5010 Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II (62 %), III (36 %) und IV (2 %) sowie einer links-ventrikulären Auswurfraction von  $< 40$  % und einem internen links-ventrikulären diastolischen Durchmesser (LVIDD) von  $> 2,9$  cm/m<sup>2</sup> im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Die Basistherapie beinhaltete ACE-Hemmer (93 %), Diuretika (86 %), Digoxin (67 %) und Beta-Blocker (36 %). Die mittlere Verweildauer der Patienten in der Studie betrug nahezu 2 Jahre. Die mittlere Tagesdosis betrug in Val-HeFT 254 mg Valsartan. Die Studie hatte 2 primäre Endpunkte: „Tod unabhängig von der Ursache, zusammengefasst als Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod)“ sowie „zusammengesetzter Endpunkt aus Mortalität und Morbidität wegen Herzinsuffizienz (Zeit bis zum Auftreten des ersten Krankheitsereignisses), definiert als: Tod, plötzlicher Tod mit Reanimation, Hospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz und intravenöse Gabe von inotropen Substanzen oder Vasodilatoren über mindestens 4 Stunden, ohne Hospitalisierung“.

Die Gesamtmortalität war in der Valsartan- (19,7 %) und Placebogruppe (19,4 %) vergleichbar (p=NS). Der hauptsächliche Nutzen bestand in einer Reduktion des Risikos (13,9 % vs. 18,5 %) der ersten

Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz um 27,5 % (95 % CI: 17 bis 37 %). Bei Patienten, die mit einer Dreifachkombination, bestehend aus ACE-Hemmer, Betablocker und Valsartan, behandelt wurden, wurden Ergebnisse beobachtet, die Placebo zu begünstigen schienen (die zusammengesetzte Mortalität und Morbidität betrug 21,9 % in der Placebo versus 25,4 % in der Valsartan-Gruppe).

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

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

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

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-Blocker 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).

### Kinder und Jugendliche

#### Hypertonie

Die antihypertensive Wirkung von Valsartan wurde in vier randomisierten, doppelblinden klinischen Studien an 561 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und 165 Kindern im

Alter von 1 bis 6 Jahren untersucht. Nierenerkrankungen und Erkrankungen der ableitenden Hamwege 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 Kinder und Jugendliche 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  $\geq 35$  kg Körpergewicht täglich Valsartan-Tabletten mit 20, 80 und 160 mg (niedrige, mittlere und hohe Dosen). Nach 2 Wochen senkte Valsartan sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck dosisabhängig. Insgesamt reduzierten die drei Dosislevel (niedrig, mittel und hoch) den systolischen Blutdruck signifikant um 8, 10 bzw. 12 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten wurden erneut randomisiert, um entweder weiterhin die gleiche Dosis Valsartan zu erhalten oder auf Placebo zu wechseln. Bei den Patienten, die weiterhin die mittleren und hohen Dosen Valsartan erhielten, war der systolische Blutdruck im „trough“ -4 und -7 mm Hg niedriger als bei den Patienten unter Placebo. Bei den Patienten, die die niedrige Dosis Valsartan erhielten, war der systolische Blutdruck im „trough“ vergleichbar mit dem der Patienten unter Placebo. Insgesamt war die antihypertensive Wirkung von Valsartan über alle demographischen Subgruppen konsistent.

In einer zweiten klinischen Studie, in die 300 hypertensive Kinder und Jugendliche 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  $\geq 18$  kg und <35 kg erhielten 80 mg Valsartan oder 10 mg Enalapril, Kinder zwischen  $\geq 35$  kg und <80 kg Körpergewicht erhielten 160 mg Valsartan oder 20 mg Enalapril und Kinder  $\geq 80$  kg erhielten 320 mg Valsartan oder 40 mg Enalapril. Die Senkungen des systolischen Blutdrucks bei den Patienten unter Valsartan (15 mm Hg) und Enalapril (14 mm Hg) waren vergleichbar (Nicht-Unterlegenheits-p-Wert: <0,0001). Konsistente Ergebnisse wurden für den diastolischen Blutdruck mit Senkungen von 9,1 mm Hg und 8,5 mm Hg unter Valsartan bzw. Enalapril beobachtet.

In einer dritten, offenen Studie, in die 150 hypertensive Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren eingeschlossen wurden, erhielten geeignete Patienten (systolischer Blutdruck  $\geq 95$ 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 >18kg bis <35kg, >35kg bis <80kg und >80kg bis 160kg erhielten 40mg, 80mg und 160mg und nach einer Woche wurde die Dosierung entsprechend erhöht auf 80mg, 160mg und 320mg. Die eine Hälfte der eingeschlossenen Patienten (50,0%, n=75) hatte CKD; davon hatten 29,3% (44) der Patienten CKD Stadium 2 (GFR 60-89ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oder Stadium 3 (GFR 30-59ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Die durchschnittliche Senkung des systolischen Blutdruckes betrug 14,9mmHg bei allen Patienten (Ausgangswert 133,5mmHg), 18,4mmHg bei Patienten mit CKD (Ausgangswert 131,9mmHg) und 11,5mmHg bei Patienten ohne CKD (Ausgangswert 135,1mmHg). Der Prozentsatz der Patienten, die eine Gesamt-Blutdruckkontrolle erreichten (systolischer und diastolischer Blutdruck < 95ste 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 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, aber in der zweiten Studie mit 75 Patienten waren höhere Dosen Valsartan verbunden mit einer größeren Blutdrucksenkung.

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 Hypertension, mit oder ohne CKD, randomisiert auf entweder 0,25mg/kg oder 4mg/kg Körpergewicht. Am Endpunkt war die Reduktion des mittleren systolischen Blutdrucks (MSBP)/ mittleren diastolischen Blutdrucks (MDBP) mit Valsartan 4,0mg/kg im Vergleich zu Valsartan 0,25mg/kg 8.5/6.8mmHg bzw.

4.1/0.3mmHg; ( $p=0.0157/p<0.0001$ ). Ebenso zeigte die CKD Subgruppe auch eine Reduktion von MSBP/MDBP unter Valsartan 4.0mg/kg im Vergleich zu 0.25mg/kg (9.2/6.5mmHg versus 1.2/+1.3mmHg).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat darauf verzichtet, dass Studienergebnisse mit Diovan in allen Untergruppen von Kindern und Jugendlichen 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.

### Ausscheidung

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.

### Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (nur 40 mg, 80 mg und 160 mg)

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

### Kinetik in speziellen Patientengruppen

#### Ältere Patienten

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

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

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

#### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Etwa 70 % der aufgenommenen Dosis wird über die Galle ausgeschieden, im Wesentlichen in unveränderter Form. Valsartan wird keiner nennenswerten Biotransformation unterzogen. Eine Verdoppelung der Exposition (AUC) wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Es wurde jedoch keine Korrelation beobachtet zwischen den Valsartankonzentrationen 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).

#### Kinder und Jugendliche

In einer Studie an 26 hypertensiven Kindern und Jugendlichen (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 in Abschnitt 5.2).

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min und Kindern und Jugendlichen, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für Kinder und Jugendliche 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/m<sup>2</sup>-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

In präklinischen Sicherheitsstudien verursachten hohe Dosen (200 bis 600 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten eine Reduzierung des roten Blutzellbildes (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) und Veränderungen in der renalen Hämodynamik (leichte Erhöhung von Plasmaharnstoff, tubuläre Hyperplasie und Basophilie bei männlichen Tieren). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (200 bis 600 mg/kg/Tag) sind in etwa 6- bis 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

Bei Marmosetten wurden bei ähnlichen Dosen gleichartige, aber ausgeprägtere Veränderungen insbesondere in der Niere beobachtet. Es entwickelten sich Nephropathien mit Anstieg von Harnstoff und Kreatinin.

Eine Hypertrophie der renalen juxtaglomerulären Zellen wurde in beiden Spezies beobachtet. Alle Veränderungen, insbesondere die bei Marmosetten, sind auf die pharmakologische Wirkung einer verlängerten Hypotonie zurückzuführen. Für die Anwendung von therapeutischen Dosen bei Menschen scheint die Hypertrophie von renalen juxtaglomerulären Zellen keine Bedeutung zu haben.

#### Pädiatrische Population

Die tägliche orale Gabe von Valsartan an neonatalen/juvenilen Ratten (postnatal von Tag 7 bis Tag 70) in niedrigen Dosen von 1 mg/kg/Tag (etwa 10-35 % der bei Kindern maximal empfohlenen Dosis von 4 mg/kg/Tag auf Basis der systemischen Exposition) führte zu persistentem, irreversiblen Nierenschaden. Diese Auswirkungen stellen eine erwartete überschießende pharmakologische Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Blockern vom Typ 1 dar; diese Effekte werden beobachtet, wenn Ratten während der ersten 13 Lebensstage 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, Crospovidon Typ A, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat,

#### Tablettenfilm

##### 80 mg:

Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172)

##### 160 mg:

Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 8000, Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid schwarz (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über +30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PE/PVDC/Alu oder PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 Filmtabletten

PVC/PE/PVDC/Alu oder PVC/PVDC/Alu-Kalender - Blisterpackungen  
Packungsgrößen: 14, 28, 56, 98, 280 Filmtabletten

PVC/PE/PVDC/Alu oder PVC/PVDC/Alu perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen  
Packungsgrößen: 56x1, 98x1, 280x1 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, 1020 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

80 mg: 1-24275  
160 mg: 1-24276

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

80 mg: 12.11.2001/16.03.2010  
160 mg: 12.11.2001/16.03.2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

03/2021

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept – und apothekenpflichtig