

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valsartan 1A Pharma 80 mg – Filmtabletten
Valsartan 1A Pharma 160 mg – Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Valsartan 1A Pharma 80 mg – Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 80 mg Valsartan.

Valsartan 1A Pharma 160 mg – Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Valsartan 1A Pharma 80 mg – Filmtabletten

Hellrote, runde Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und einem Durchmesser von etwa 8,2 mm, mit Prägung „D“ auf einer Seite der Bruchkerbe und „V“ auf der anderen Seite der Bruchkerbe sowie „NVR“ auf der Rückseite der Tablette.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Valsartan 1A Pharma 160 mg – Filmtabletten

Grau-orange, ovale etwa 14,2 mm x 5,7 mm Filmtablette, leicht konvex, mit Prägung „DX“ auf einer Seite der Bruchkerbe und „DX“ auf der anderen Seite der Bruchkerbe sowie „NVR“ auf der Rückseite der Tablette.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

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

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

Herzinsuffizienz

Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden oder bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber

Betablockern als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern, wenn Mineralkortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht angewendet werden können (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5, und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Valsartan 1A Pharma 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 1A Pharma kann auch zusammen mit anderen Antihypertensiva (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1) gegeben werden. Die zusätzliche Gabe eines Diuretikums wie Hydrochlorothiazid senkt den Blutdruck bei diesen Patienten noch stärker.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

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 gegeben werden. Allerdings wird die Dreifachkombination aus einem ACE-Hemmer, Valsartan und einem Betablocker oder einem Kalium-sparenden Diuretikum nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei Untersuchungen von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer auch die Nierenfunktion überprüft werden.

Weitere Informationen zu speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >10 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (GFR <60 ml/min/1,73m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Diabetes mellitus

Die gleichzeitige Anwendung von Valsartan mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Valsartan 1A Pharma ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Die Dosis sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase 80 mg Valsartan nicht übersteigen.

Kinder und Jugendliche

Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 18 Jahren

Die Startdosis beträgt 40mg einmal täglich für Kinder mit einem Körpergewicht unter 35kg und 80mg einmal täglich für Kinder mit einem Körpergewicht von 35kg und mehr. Die Dosis sollte auf Basis des Ansprechens des Blutdrucks angepasst werden. Die Maximaldosen, geprüft in klinischen Studien, können der folgenden Tabelle entnommen werden. Höhere Dosen als in der Tabelle aufgelistet wurden nicht untersucht und werden daher nicht empfohlen.

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

Kinder unter 6 Jahren

Verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Sicherheit und Wirksamkeit von Valsartan 1A Pharma wurden bei Kindern unter 6 Jahren jedoch nicht nachgewiesen.

Anwendung bei Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei Kindern mit einer Kreatinin-Clearance <30ml/min und dialysepflichtigen Kindern wurden nicht untersucht. Daher ist Valsartan für diese Patienten nicht empfohlen. Für Kinder mit einer Kreatinin-Clearance >30ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel im Serum sollten engmaschig überwacht werden. (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Anwendung bei Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren mit Leberfunktionsstörungen

Wie auch bei Erwachsenen, ist Valsartan 1A Pharma bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Valsartan 1A Pharma bei Kindern mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen. Bei diesen Patienten sollte die Dosis von Valsartan 80mg nicht übersteigen.

Kinder mit Herzinsuffizienz und einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

Valsartan 1A Pharma wird wegen fehlender Daten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zur Behandlung der Herzinsuffizienz und zur Nachbehandlung eines Myokardinfarkts empfohlen.

Art der Anwendung

Valsartan 1A Pharma kann unabhängig von den Mahlzeiten 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 1A Pharma und Arzneimitteln, die Aliskiren enthalten, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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.

Nierenfunktionsstörungen

Gegenwärtig gibt es keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $<10 \text{ ml/min}$ und dialysepflichtigen Patienten. Daher sollte Valsartan bei diesen Patienten nur mit Vorsicht verwendet werden. Für erwachsene Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $>10 \text{ ml/min}$ ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2. und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von ARAs – inklusive Valsartan – oder von ACE-Hemmern mit Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ohne Cholestase sollte Valsartan 1A Pharma 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 eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Valsartan 1A Pharma auszugleichen, beispielsweise durch eine Reduzierung der Diuretika-Dosierung.

Nierenarterienstenose

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere ist eine sichere Anwendung von Valsartan 1A Pharma nicht nachgewiesen worden.

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

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sollte Valsartan bei Patienten mit Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie nur mit Vorsicht angewendet werden.

Schwangerschaft

Eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft bekannt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

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

Herzinsuffizienz

Bei Anwendung von Valsartan 1A Pharma 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 Valsartan 1A Pharma 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).

Valsartan 1A Pharma bewirkt bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig eine gewisse Blutdrucksenkung. Allerdings ist ein Behandlungsabbruch wegen andauernder symptomatischer Hypotonie in der Regel nicht erforderlich, sofern die Hinweise zur Dosierung befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen kann (z. B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz), war die Behandlung mit ACE-Hemmern mit Oligurie und/oder fortschreitender Azotämie sowie in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und/oder dem Tod des Patienten verbunden. Da Valsartan ein Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Anwendung von Valsartan 1A Pharma 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.“

Angioödeme in der Vorgeschichte

Angioödeme, einschließlich Schwellungen des Kehlkopfes und der Glottis, die zu einer Verengung der Luftwege und/oder Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge führten, wurden bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, berichtet; bei einigen dieser Patienten traten bereits vorher Angioödeme mit anderen Arzneimitteln einschließlich ACE-Hemmern auf. Wenn ein Angioödem auftritt, muss Valsartan 1A Pharma sofort abgesetzt werden und Valsartan darf auch nicht wieder verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, [einschließlich Valsartan] behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8.). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Valsartan abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

Dual-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.

Kinder und Jugendliche

Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung bei Kindern mit einer Kreatinin-Clearance $<30\text{ ml/min}$ und dialysepflichtigen Kindern wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan für diese Patienten nicht empfohlen. Für Kinder mit einer Kreatinin-Clearance $>30\text{ ml/min}$ ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel im Serum sollten während der Behandlung mit Valsartan engmaschig überwacht werden. Dies gilt besonders, wenn Valsartan in Anwesenheit von anderen Faktoren (Fieber, Dehydrierung), die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, gegeben wird. Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, inklusive Valsartan, oder ACE-Hemmern mit Aliskiren ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ($\text{GFR} < 60\text{ ml/min/1,73m}^2$) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Leberfunktionsstörungen

Wie auch bei Erwachsenen ist Valsartan 1A Pharma bei Kindern mit schweren Leberfunktionsstörungen, Leberzirrhose und bei Patienten mit Cholestase kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Valsartan bei Kindern mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen. Bei diesen Patienten sollte die Dosis von Valsartan 80 mg nicht übersteigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dual-Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) mit Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, 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 Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Verabreichung mit Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, inklusive Valsartan, mit anderen Arzneimitteln, die das Angiotensin-Rezeptor-System beeinflussen, wie ACE-Hemmer oder Aliskiren (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, inklusive Valsartan, oder ACE-Hemmern mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörungen (GFR < 60 ml/min/1,73m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 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 den Kaliumspiegel erhöhen können

Wenn ein den 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 (NSARs) einschließlich selektiven COX-2-Hemmern, Acetylsalicylsäure > 3 g/Tag) und nicht selektiven NSARs

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig mit NSARs angewendet werden, kann eine Minderung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und NSARs 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 Hypertonie von Kindern und Jugendlichen bei denen gewöhnlich renale Auffälligkeiten vorkommen ist bei der Kombination von Valsartan mit anderen Substanzen die das Renin-Angiotensin-Aldosteron System hemmen Vorsicht geboten, da es zu einem Anstieg des Kaliumspiegels im Serum kommen kann. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel im Serum 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).

Die epidemiologische Datenlage hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters ist nicht schlüssig. Eine geringfügige Zunahme des Risikos kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Obwohl es keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko durch AIIRAs gibt, könnte ein ähnliches Risiko auch für diese Arzneimittelklasse bestehen. Außer in dem Fall, dass eine Fortführung der Behandlung mit AIIRAs für dringend erforderlich gehalten wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, deren Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Schwangerschaft bekannt ist. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs unverzüglich abgebrochen werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Exposition gegenüber AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen eine toxische Wirkung auf den Fetus (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Ossifikation des Schädels) und das Neugeborene (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) ausübt; siehe auch Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“.

Sollte ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester eine Exposition gegenüber AIIRAs erfolgt sein, so wird eine Ultraschalluntersuchung zur Überprüfung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten engmaschig auf eine Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Informationen im Hinblick auf die Anwendung von Valsartan während der Stillzeit verfügbar sind, wird die Anwendung von Valsartan 1A Pharma in der Stillzeit nicht empfohlen. Vielmehr sind alternative Behandlungen mit einem hinreichend bekannten Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere beim Stillen eines Neugeborenen oder einer Frühgeburt.

Fertilität

Valsartan zeigte bei oralen Dosen bis zu 200mg/kg/Tag keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten. Dies entspricht dem 6-fachen der Maximaldosis beim Menschen auf der mg/m² Basis (die Berechnungen gehen von einer Dosis von 320mg/Tag und einen 60-kg-Patienten aus).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit Hypertonie war die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen zwischen Valsartan und Placebo vergleichbar. Die Inzidenz der Nebenwirkungen schien dabei nicht von der Dosis oder der Behandlungsdauer abhängig zu sein und wurde auch durch Geschlecht, Alter oder ethnische Zugehörigkeit 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 ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelberichte. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Hypertonie

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

Gelegentlich	Erschöpfung
--------------	-------------

Kinder und Jugendliche

Hypertonie

Der antihypertensive Effekt von Valsartan wurde in zwei randomisierten, doppelblinden klinischen Studien (jede gefolgt von einer Erweiterungsstudie) und einer offenen Studie untersucht. Diese Studien umfassten 711 Kinder im Alter von 6 bis unter 18 Jahre mit oder ohne chronische Nierenerkrankung (CKD), von denen 560 Teilnehmer Valsartan erhielten. Mit Ausnahme einzelner gastrointestinaler Beschwerden (wie Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) und Schwindel konnten im Hinblick auf Typ, Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede zwischen dem Sicherheitsprofil für Kinder im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und dem bislang für Erwachsene beobachteten Sicherheitsprofil identifiziert werden.

An 560 pädiatrischen hypertensiven Patienten (im Alter von 6-17 Jahren), die entweder eine Valsartan-Monotherapie [n = 483] oder eine antihypertensive Kombinationstherapie mit Valsartan [n = 77] erhielten, wurde eine gepoolte Analyse durchgeführt. Von diesen 560 Patienten hatten 85 (15,2%) eine CKD (Ausgangswert GFR <90 ml/min/1,73 m²). Insgesamt brachen 45 (8,0%) Patienten die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Insgesamt 111 (19,8%) Patienten hatten 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 Arzneimitteln erhielten, als bei einer Valsartan-Monotherapie.

Die neurokognitive Beurteilung sowie die Beurteilung der Entwicklung von Kindern im Alter von 6 – 16 Jahren zeigten insgesamt keinen klinisch relevanten negativen Einfluss von einer bis zu einjährigen Behandlung mit Valsartan.

Bei einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 90 Kindern im Alter von 1 – 6 Jahren, gefolgt von einer einjährigen offenen Extension, wurden zwei Todesfälle und einzelne Fälle von deutlichen Anstiegen der Lebertransaminasen beobachtet. Diese Fälle traten in einer Gruppe mit signifikanter Komorbidität auf. Ein kausaler Zusammenhang mit Valsartan konnte nicht nachgewiesen werden. In einer zweiten randomisierten Studie mit 75 Kindern im Alter von 1 – 6 Jahren traten keine signifikanten Anstiege der Lebertransaminasen oder Todesfälle bei der Behandlung mit Valsartan auf.

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

Das Sicherheitsprofil, das in kontrollierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten nach einem Myokardinfarkt und/oder bei Herzinsuffizienz beobachtet wurde, unterscheidet sich vom Gesamt-Sicherheitsprofil bei Hypertonikern. Dies kann mit der Grunderkrankung der Patienten in Zusammenhang stehen. Folgende Nebenwirkungen traten bei erwachsenen Patienten nach einem Myokardinfarkt und/oder bei Herzinsuffizienz auf:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	

Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hyperkaliämie
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliums, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Schwindel bei Lagewechsel
Gelegentlich	Synkope, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, orthostatischer Hypotonus
Nicht bekannt	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Übelkeit, Diarrhö
Sehr selten	Intestinales Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Angioödem
Nicht bekannt	Hautausschlag, bullöse Dermatitis, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung
Gelegentlich	Akute Niereninsuffizienz, Erhöhung des Serumkreatininspiegels
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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Valsartan 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 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 (nur 80 mg und 160 mg)

Die Gabe von Valsartan 1A Pharma 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 1A Pharma 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 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.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt (nur 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 ≤ 40 % [Radionukleotid-Ventrikulographie] bzw. ≤ 35 % [Echokardiographie oder ventrikuläre Kontrastangiographie]). Innerhalb eines Zeitraums von 12 Stunden bis 10 Tagen nach dem Auftreten der Symptome eines Myokardinfarkts wurden die Patienten auf eine der drei folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: Valsartan, Captopril oder die Kombination aus Valsartan und Captopril. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 2 Jahre. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten der Gesamtmortalität.

Valsartan war in Bezug auf eine Reduktion der Gesamtmortalität nach einem Myokardinfarkt genauso wirksam wie Captopril. Die Gesamtmortalität war in den drei Gruppen vergleichbar und betrug in der Valsartan-Gruppe 19,9 %, in der Captopril-Gruppe 19,5 % und in der Valsartan-plus-Captopril-Gruppe 19,3 %. Die Kombination von Valsartan und Captopril erbrachte keinen weiteren Nutzen gegenüber einer Behandlung mit Captopril alleine. Bei der Gesamtmortalität wurden, unabhängig von Alter, Geschlecht, Rasse, Basistherapie und Grunderkrankung, keine Wirksamkeitsunterschiede 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 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/m² im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Die Basistherapie beinhaltete ACE-Hemmer (93 %), Diuretika (86 %), Digoxin (67 %) und Beta-Blocker (36 %). Die mittlere Verweildauer der Patienten in der Studie betrug nahezu 2 Jahre. Die mittlere Tagesdosis betrug in Val-HeFT 254 mg Valsartan 1A Pharma. 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.

Kinder und Jugendliche

Hypertonie

Der antihypertensive Effekt von Valsartan wurde in fünf randomisierten, Doppelblindstudien mit 711 Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren und mit 165 Patienten im Alter von 1 – 6 Jahren untersucht. Nierenerkrankungen und Erkrankungen der ableitenden Harnwege, sowie Adipositas waren die häufigsten Grunderkrankungen die möglicherweise zur Hypertonie der in die Studie eingeschlossenen Kinder führten.

Klinische Erfahrungen mit Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter

In einer klinischen Studie in die 261 hypertensive Kinder im Alter von 6 – 16 Jahren eingeschlossen wurden, erhielten Patienten mit einem Gewicht von < 35 kg 10, 40 oder 80 mg Valsartan Tabletten täglich (niedrige, mittlere und hohe Dosen). Nach 2 Wochen reduzierte Valsartan sowohl the systolischen als auch den diastolischen Blutdruck dosisabhängig.

Insgesamt reduzierten die drei Dosislevel von Valsartan (niedrig, mittel, hoch) den systolischen Blutdruck signifikant um 8, 10 bzw. 12 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten wurden erneut randomisiert und erhielten entweder dieselbe Dosis Valsartan oder Placebo. Bei den Patienten die weiterhin die mittlere oder hohe Dosis von 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 von Valsartan erhielten, war der systolische Blutdruck im „trough“ vergleichbar mit dem der Patienten unter Placebo. Insgesamt war die dosisabhängige antihypertensive Wirkung von Valsartan über alle demographischen Subgruppen gleichbleibend.

In einer zweiten klinischen Studie, die 300 hypertensive Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren einschloss, wurden die geeigneten Patienten randomisiert und erhielten Valsartan oder Enalapril Tabletten für einen Zeitraum von 12 Wochen. 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 erhielten 160 mg Valsartan oder 20 mg Enalapril, Kinder ≥ 80 kg erhielten 320 mg Valsartan oder 40 mg Enalapril. Die systolische Blutdruckreduktion war unter Valsartan (15 mmHg) vergleichbar mit der unter Enalapril (14 mmHg) (Nicht-Unterlegenheits-p-Wert: $< 0,0001$). Beständige Ergebnisse wurden für die diastolische Blutdruckreduktion von 9,1 mmHg und 8,5 mmHg mit Valsartan bzw. Enalapril beobachtet.

In einer dritten, offenen Studie, in die 150 pädiatrische hypertensive Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren eingeschlossen wurden, erhielten geeignete Patienten (systolischer Blutdruck ≥ 95 ste Perzentile für Alter, Geschlecht und Größe) Valsartan für 18 Monate, um die Sicherheit und 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 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 und nach einer Woche wurde die Dosierung entsprechend erhöht auf 80 mg, 160 mg bzw. 320 mg. Die eine Hälfte der eingeschlossenen Patienten (50,0%, n = 75) hatte CKD, davon hatten 29,3% (44) der Patienten CKD-Stadium 2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) oder Stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Die durchschnittliche Senkung des systolischen Blutdrucks betrug 14,9 mmHg bei allen Patienten (Ausgangswert 133,5 mmHg), 18,4 mmHg bei Patienten mit CKD (Ausgangswert 131,9 mmHg) und 11,5 mmHg bei Patienten ohne CKD (Ausgangswert 135,1 mmHg). Der Prozentsatz der Patienten, die eine Gesamt-Blutdruckkontrolle erreichten (systolischer und diastolischer Blutdruck < 95 ste Perzentile), war leicht höher als in der CKD-Gruppe (79,5%) im Vergleich zu der Nicht-CKD-Gruppe (72,2%).

Klinische Erfahrungen mit Kindern unter 6 Jahren

Zwei klinische Studien mit 90 bzw. 75 Patienten im Alter von 1 – 6 Jahren wurden durchgeführt. Kinder unter 1 Jahr wurden nicht in diese Studien eingeschlossen. In der ersten Studie wurde die Wirksamkeit von Valsartan gegenüber Placebo bestätigt, eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnte jedoch nicht gezeigt werden. In der zweiten Studie waren höhere Dosen Valsartan verbunden mit einer größeren Blutdrucksenkung, aber der Trend der Dosis-Wirkungsbeziehung war statistisch nicht signifikant. Auch der Unterschied zur Behandlung mit Placebo war nicht signifikant. Aufgrund dieser Inkonsistenzen wird Valsartan in dieser Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

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

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).“

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden die Spitzenkonzentrationen von Valsartan im Plasma in 2 – 4 Stunden mit den Tabletten und in 1 – 2 Stunden mit der Lösung erreicht. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 23 % bei den Tabletten bzw. 39% bei der Lösung. Durch die Einnahme während einer Mahlzeit wird die Exposition gegenüber Valsartan (gemessen anhand der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve = AUC) um etwa 40 % und die Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) um etwa 50 % verringert. Allerdings sind die Plasmakonzentrationen ab der 8. Stunde nach Einnahme von Valsartan nüchtern oder mit einer Mahlzeit vergleichbar. Die Verringerung der AUC scheint jedoch keine klinisch relevante Verminderung der therapeutischen Wirkung zu bewirken, und daher kann Valsartan entweder mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (nur 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.

Spezielle 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. Valsartan 1A Pharma wurde bei Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Die Anwendung bei Kindern mit einer Kreatinin-Clearance von <30ml/min und dialysepflichtigen Kindern wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan für diese Patienten nicht empfohlen. Für Kinder mit einer Kreatinin-Clearance >30ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel im Serum sollten engmaschig kontrolliert 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.

Kinder und Jugendliche

Die tägliche orale Gabe von Valsartan an neonatale/juvenile Ratten (postnatal von Tag 7 bis Tag 70) in niedrigen Dosen von 1mg/kg/Tag (ungefähr 10 – 35% der für Kinder empfohlenen Maximaldosis von 4mg/kg/Tag auf der Basis der systemischen Exposition) führte zu einer persistenten, irreversiblen Nierenschädigung. Diese oben erwähnten 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 ihrer ersten 13 Lebenstage behandelt werden. Dieser Zeitraum entspricht 36 Schwangerschaftswochen beim Menschen und kann sich gelegentlich auf 44 Wochen nach Empfängnis beim Menschen verlängern. Die Ratten in der juvenilen Valsartan-Studie wurden bis Tag 70 behandelt und Auswirkungen auf die renale Reifung (postnatal 4 – 6 Wochen) können nicht ausgeschlossen werden. Beim Menschen ist die funktionale renale Reifung ein laufender Prozess innerhalb des ersten Lebensjahres. Folglich kann eine klinische Relevanz für Kinder <1 Jahr nicht ausgeschlossen werden, während präklinische 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
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

80 mg:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 8000
Rotes Eisenoxid (E172)
Gelbes Eisenoxid (E172)

160 mg:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 8000
Rotes Eisenoxid (E 172)
Gelbes Eisenoxid (E 172)

Schwarzes Eisenoxid (E 172)

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/PVDC Blisterpackungen, PVC/PE/PVDC Blisterpackungen und PA/AL/PVC Blisterpackungen

Alle Blisterpackungen sind mit einer mit Heißsiegelack (Vinyl/Acryl) beschichteten Aluminiumfolie gesichert.

Packungsgrößen: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 280 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGNUMMERN

Valsartan 1A Pharma 80 mg – Filmtabletten: Z.Nr. 1-29516

Valsartan 1A Pharma 160 mg – Filmtabletten: Z.Nr. 1-29517

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.08.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.04.2015

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig