

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN,
ART DER ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS,
DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das</u> <u>Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmtabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmtabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	Filmtabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	Filmtabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	Filmtabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	Filmtabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	Filmtabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	Filmtabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das</u> <u>Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 80 mg	80 mg	Filmdabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 80 mg	80 mg	Filmdabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 160 mg	160 mg	Filmdabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 160 mg	160 mg	Filmdabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Diovane 320 mg	320 mg	Filmdabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Novacard 320 mg	320 mg	Filmdabletten	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmdabletten	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmdabletten	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmdabletten	oral
Zypern	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Zypern	Diovan 40 mg	40 mg	Filmdabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Zypern	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Zypern	Diovan 80 mg	80 mg	Filmdabletten	oral
Zypern	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Zypern	Diovan 160 mg	160 mg	Filmdabletten	oral
Zypern	Demetriades & Papaellinas ltd 21 Kasou P.O. Box 23490 Nicosia Zypern	Diovan 320 mg	320 mg	Filmdabletten	oral
Tschechische Republik	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 40 mg	40 mg	Filmdabletten	oral
Tschechische Republik	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3	Diovan 160 mg	160 mg	Filmdabletten	oral
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	Filmdabletten	oral
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	Filmdabletten	oral
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	Filmdabletten	oral
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	Filmdabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Frankreich	Tareg 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Frankreich	Tareg 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Frankreich	Tareg 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Cordinate 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Provas 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis	Dalzad 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	GR-144 51 Athens				
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 80 mg	80 mg	Hartgelatine kapseln	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 80 mg	80 mg	Hartgelatine kapseln	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Diovan 160 mg	160 mg	Hartgelatine kapseln	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens	Dalzad 160 mg	160 mg	Hartgelatine kapseln	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das</u> <u>Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Varexan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	40 mg	Filmtabletten	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	Filmtabletten	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	Filmtabletten	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	Filmtabletten	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	80 mg	Hartkapseln	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	80 mg	Hartkapseln	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Tareg	160 mg	Hartkapseln	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio	Rixil	160 mg	Hartkapseln	oral
Lettland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Lettland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Lettland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Lettland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das</u> <u>Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 40	40 mg	Filmtabletten	oral
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem	Diovan 80	80 mg	Filmtabletten	oral
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 160	160 mg	Filmtabletten	oral
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Diovan 320	320 mg	Filmtabletten	oral
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das</u> <u>Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo	Diovan 320 mg	320 mg	Filmdabletten	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	40 mg	Filmdabletten	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	80 mg	Filmdabletten	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	160 mg	Filmdabletten	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan	320 mg	Filmdabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	40 mg	Filmdabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	80 mg	Filmdabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan g	160 mg	Filmdabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Diovan	320 mg	Filmtabletten	oral
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Slowakei	Novartis s.r.o. Prague Tschechische Republik	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Slowakei	Novartis s.r.o. Prague Tschechische Republik	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Slowakei	Novartis s.r.o. Prague Tschechische Republik	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Slowakei	Novartis s.r.o. Prague Tschechische Republik	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Slowakei	Novartis s.r.o. Prague Tschechische Republik	Diovan 80 mg	80 mg	Hartgelatine kapseln	oral
Slowakei	Novartis s.r.o. Prague Tschechische Republik	Diovan 160 mg	160 mg	Hard Hartgelatine kapseln	oral

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das</u> <u>Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Slowenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 40 mg filmsko obložene tablete	40 mg	Filmtabletten	oral
Slowenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 80 mg filmsko obložene tablete	80 mg	Filmtabletten	oral
Slowenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 160 mg filmsko obložene tablete	160 mg	Filmtabletten	oral
Slowenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Diovan 320 mg filmsko obložene tablete	320 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan Cardio 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress Cardio 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten Cardio 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 80 mg	80 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das</u> <u>Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 160 mg	160 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Kalpress 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona	Miten 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	40 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	40 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	40 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	Filmdabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	80 mg	Filmdabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	80 mg	Filmdabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	Filmdabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	160 mg	Filmdabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	160 mg	Filmdabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	320 mg	Filmdabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Angiosan	320 mg	Filmdabletten	oral

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das</u> <u>Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Valsartan Novartis	320 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	80 mg	Hartgelatinecapseln	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 S-183 11 Täby	Diovan	160 mg	Hartgelatinecapseln	oral
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	oral
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	oral
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 40 mg	40 mg	Hartgelatinecapseln	oral
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 80 mg	80 mg	Hartgelatinecapseln	oral

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das</u> <u>Inverkehrbringen</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Diovan 160 mg	160 mg	Hartgelatine kapseln	oral

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR
DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON DIOVAN UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Diovan enthält Valsartan, einen oral verabreichten Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRA). Diovan ist Bestandteil der von der CMD(h) (Koordinierungsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentralisierte Verfahren für Humanarzneimittel) gemäß Artikel 30 Absatz 2 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG aufgestellten Liste von Arzneimitteln zur Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC), da die SPC für das oben genannte Arzneimittel nicht in allen EU-Mitgliedstaaten, Island und Norwegen gleich ist.

Kritische Beurteilung

Der CHMP bewertete eine Reihe nicht übereinstimmender Punkte in der Produktinformation von Diovan, und es wurde eine überarbeitete Produktinformation angenommen. Die Harmonisierung betraf hauptsächlich die nachfolgenden Punkte.

4.1 – Anwendungsgebiete

Hinsichtlich der Indikation für Hypertonie vertrat der CHMP die Auffassung, dass Valsartan eine bewährte Therapie für Hypertonie ist und die national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels nicht wesentlich voneinander abweichen. Der CHMP war ebenfalls der Auffassung, dass die Dosis von 320 mg im Vergleich zu 160 mg eine geringfügige, statistisch signifikante, zusätzliche Senkung des MSDBP (mittlerer diastolischer Blutdruck im Sitzen) und des MSSBP (mittlerer systolischer Blutdruck im Sitzen) sowie einen gleichermaßen geringfügigen Anstieg in der Rate der Blutdruckregelung bewirkt. Der für diesen Abschnitt vorgeschlagene harmonisierte Text ist für die Mehrheit der Mitglieder des CHMP in Bezug auf diese Indikation annehmbar, und deshalb wurde folgender Wortlaut angenommen:

„Behandlung der essenziellen Hypertonie“

Hinsichtlich der Indikation für kürzlich erlittenen Myokardinfarkt stellte der CHMP fest, dass diese Indikation in einigen Mitgliedstaaten auf Patienten mit Intoleranz gegenüber ACE-Hemmern begrenzt war. Der CHMP berücksichtigte die VALIANT-Studie, aus der hervorging, dass das als Monotherapie verabreichte Valsartan für die Reduzierung der Gesamtmortalität nach akutem Myokardinfarkt mindestens ebenso wirksam ist wie das als Monotherapie verabreichte Captopril. Die Ergebnisse für die vorgegebenen sekundären Endpunkte belegen, dass Valsartan ebenso wirksam ist wie Captopril. Da das mit Valsartan und das mit der aktuellen Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer erzielte klinische Ergebnis durchaus gleichwertig war, nahm der CHMP folgenden harmonisierten Wortlaut für dieses Anwendungsgebiet an:

„Behandlung klinisch stabiler Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder asymptomatischer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion nach einem kürzlich erlittenen (12 Stunden bis 10 Tage) Myokardinfarkt“

Die therapeutische Indikation für Herzinsuffizienz wird in erster Linie von einer großen Langzeit-Morbiditätsstudie (Val-HeFT – Valsartan Heart Failure Trial) untermauert. Valsartan senkte das Risiko für das erste morbidere Ereignis, die Mortalität und die Gesamtzahl der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz (HF). Valsartan zeigte ebenfalls nützliche Auswirkungen auf die Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz. Diese Indikation wurde in allen Mitgliedstaaten zugelassen, und der CHMP nahm folgenden Wortlaut an:

„Behandlung symptomatischer Herzinsuffizienz, wenn Angiotensin-konvertierende Enzym(ACE)-Hemmer nicht angewendet werden können, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern, wenn Betablocker nicht angewendet werden können“

4.2 – Dosierung

Der erste Differenzpunkt betrifft die Anwendung der Dreierkombination (Valsartan + ACE-Hemmer + BB) bei chronischer Herzinsuffizienz.

Das Dosierungsregime für die therapeutische Anwendung von Valsartan bei Herzinsuffizienz basierte auf der Val-HeFT-Studie. Darüber hinaus zeigte die VALIANT-Studie, dass die Mortalität bei den mit der Dreierkombination behandelten Patienten nicht erhöht war. Deshalb wurde der Text in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die potentielle Anwendung der Dreierkombination angepasst, um anzuzeigen, dass hier eher Vorsicht (als „nicht empfohlen“) angemessen ist.

Der CHMP vertrat die Ansicht, dass es bisher für die Anwendung der Dreierkombination nur wenig Rückhalt gibt. Nach Auffassung des CHMP sollte die Formulierung „nicht empfohlen“ so lange verwendet werden, bis noch mehr fundierte, unterstützende Beweise für das Nutzen-Risiko-Profil der Dreierkombination vorliegen. Deshalb sollte sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit dem fehlenden (zusätzlichen) klinischen Nutzen und den erhöhten Nebenwirkungen befassen.

Abschließend nimmt der CHMP den überarbeiteten Text an:

„Die empfohlene Anfangsdosis für Diovan beträgt 40 mg zweimal täglich. Die Eindosierung auf 80 mg und 160 mg zweimal täglich sollte in Abständen von mindestens zwei Wochen bis zu der höchsten Dosis, je nach der Verträglichkeit des Patienten, erfolgen. Es ist darauf zu achten, die Dosis der in Komedikation verabreichten Diuretika zu reduzieren. Die in klinischen Prüfungen verabreichte maximale tägliche Dosis beträgt 320 mg in geteilten Dosen.

Valsartan kann zusammen mit anderen Therapien für Herzinsuffizienz verabreicht werden. Die Dreierkombination eines ACE-Hemmers, eines Betablockers und Valsartan wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei der Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist auch stets die Nierenfunktion zu berücksichtigen.“

Um den Kommentaren des CHMP und der Berichterstatter Rechnung zu tragen, und da neue Daten zu der Therapie mit Valsartan in Dreierkombination fehlen, wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen, die Formulierung „die Dreierkombination eines ACE-Hemmers, eines Betablockers und Valsartan wird nicht empfohlen“ bei chronischer Herzinsuffizienz wie gefordert in den entsprechenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Abschnitt 4.2 und 4.4) zu ersetzen. Der von dem CHMP vorgeschlagene Wortlaut wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angenommen, womit dieses Problem gelöst war.

Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels weist in den einzelnen Mitgliedstaaten Unterschiede im Hinblick auf die Dosierungsempfehlung bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung auf.

Bezüglich der Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von 80 mg Valsartan als Anfangsdosis ohne Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance-Rate > 10 ml/min) sowohl von den Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus Studie 27 als auch von den pharmakokinetischen Daten aus Studie 12 untermauert. In Studie 27 wurde die Kinetik von Valsartan ebenfalls bei Hypertoniepatienten mit Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance-Rate: 16–116 ml/min) untersucht. Der CHMP war der Ansicht, dass die Elimination von Valsartan im Steady-State bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung gegenüber gesunden Freiwilligen gleich ist, und nahm folgenden Wortlaut an: *„Bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance > 10 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.“*

Bezüglich der Leberfunktionsstörung stellte der CHMP fest, dass der größte Teil von Valsartan hauptsächlich in unveränderter Form über die Galle durch Leber-Clearance eliminiert wird. Valsartan durchläuft keine umfassende Biotransformation, und 70 % der verfügbaren Dosis werden ausgeschieden.

Die Möglichkeit, dass die Leberfunktion per se die Kinetik von Valsartan beeinträchtigt, ist deshalb außer bei biliärer Obstruktion oder cholestatischer Lebererkrankung (definiert als alkalische Phosphatasekonzentration $> 2 \times$ Obergrenze des Normbereiches) begrenzt. In Studie 46 wurde die Exposition gegenüber Valsartan bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung bestimmt. Es besteht keine Korrelation zwischen der Exposition gegenüber Valsartan und dem Grad der Leberfunktionsstörung, obwohl das Vorhandensein einer Lebererkrankung die Tendenz zu einem Anstieg der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) von Valsartan hatte. Aufgrund des geringfügigen Ausmaßes des beobachteten Anstiegs der AUC und des breiten therapeutischen Index für Valsartan wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (ohne Cholestase) keine Anpassung der Anfangsdosis für notwendig erachtet. Ausgehend von einer pharmakokinetischen Studie sollte die Dosis für Valsartan bei diesen Patienten 80 mg nicht übersteigen und mit Vorsicht angewendet werden. Valsartan sollte nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, Zirrhose oder biliärer Obstruktion angewendet werden. Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagene Wortlaut war für den CHMP annehmbar, und so wurde folgender Text angenommen: „Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase sollte die Valsartan-Dosis 80 mg nicht übersteigen (siehe Abschnitt 4.4).“

4.3 – Gegenanzeigen

Es bestand Meinungsverschiedenheit darüber, ob die Anwendung von Diovan bei Patienten mit Niereninsuffizienz kontraindiziert sein sollte. Nachdem der CHMP die verfügbaren Daten bewertet hatte, vertrat er die Ansicht, dass die Anwendung von 80 mg Valsartan als Anfangsdosis ohne Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance-Rate > 10 ml/min) sowohl von den Wirksamkeitsdaten als auch von den Sicherheitsdaten aus verschiedenen Studien belegt wird. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Valsartan bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 10 ml/min) wurde nicht in klinischen Studien bewertet. Sicherheitsbedenken sind jedoch nicht zu erwarten, weil Valsartan im Allgemeinen keine speziellen, mit Niereninsuffizienz verbundenen Sicherheitsprobleme verursachen würde.

Der CHMP hielt es für vertretbar, diese Kontraindikation zu streichen, da die Elimination von Valsartan hauptsächlich über den biliären Weg verläuft und die Nieren-Clearance weniger als 30 % der Plasma-Clearance beträgt. Ausgehend von diesen Daten würde man erwarten, dass die Verträglichkeit zwischen diesen beiden Gruppen gleich ist.

Angesichts der Tatsache, dass Diovan über die Galle eliminiert wird, war der CHMP ebenfalls der Ansicht, dass das Arzneimittel bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert sein und „nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, Zirrhose oder biliärer Obstruktion verabreicht werden sollte“. Im Hinblick auf die Kontraindikation für die Anwendung von Diovan während der Schwangerschaft oder Stillzeit folgte der CHMP den Empfehlungen der Spezialisten für Pharmakovigilanz und vertrat die Ansicht, dass die Kontraindikation zu streichen und folgende Empfehlung in den speziellen Abschnitt über Schwangerschaft und Stillzeit aufzunehmen ist: „Da keine Informationen über die Anwendung von Valsartan während der Stillzeit verfügbar sind, wird Diovan (Valsartan) nicht empfohlen, und alternative Therapien mit besser belegten Sicherheitsprofilen während der Stillzeit sind insbesondere während des Stillens eines Neu- oder Frühgeborenen vorzuziehen.“

4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der CHMP vertrat die Ansicht, dass Vorsichtsmaßnahmen für die gleichzeitige Anwendung anderer kaliumhaltiger oder kaliumerhöhender Arzneimittel erforderlich sind, und nahm folgenden Wortlaut an: „Wenn ein Arzneimittel, das den Kaliumspiegel beeinflusst, in Kombination mit Valsartan für notwendig erachtet wird, ist es ratsam, den Kaliumplasmaspiegel zu überwachen.“

Der CHMP war ebenfalls der Meinung, dass spezielle Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit Leberfunktionsstörung und/oder Cholestase erforderlich wären, da der größte Teil von Valsartan hauptsächlich in unveränderter Form über die Galle durch Leber-Clearance eliminiert wird. Aufgrund des breiten therapeutischen Index für Valsartan wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (ohne Cholestase) keine Anpassung der Anfangsdosis für notwendig gehalten. Einer pharmakokinetischen Studie zufolge sollte die Dosis von Valsartan bei diesen Patienten 80 mg nicht übersteigen und mit Vorsicht angewendet werden.

Der CHMP stimmte dem vorgeschlagenen Wortlaut für Vorsichtsmaßnahmen bei der Dosierung von Diovan zu und war der Meinung, dass für Patienten mit einer Creatinin-Clearance > 10 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich ist und die Valsartan-Dosis bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ohne Cholestase 80 mg nicht übersteigen sollte (siehe Abschnitt 4.4).

Die Abschnitte 4.5, 5.1 und 5.2 wurden aktualisiert, um die Sicherheit des Arzneimittels zu gewährleisten.

Der folgende Satz wurde in Abschnitt 5.2 hinzugefügt: „*Diovan wurde bei Patienten mit schwerer Leberdysfunktion nicht untersucht.*“ Für Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 10 ml/min und für Dialysepatienten sind keine Daten verfügbar. Deshalb sollte Valsartan bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

4.8 – Nebenwirkungen

Die Diskussion dieses Abschnitts bezog sich hauptsächlich auf die Darstellung der Nebenwirkungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erstellte eine einzelne Tabelle mit allen zutreffenden Nebenwirkungen von allen drei Indikationen: Hypertonie, Post-MI und CHF (chronische Herzinsuffizienz). Der CHMP forderte jedoch, alle Indikationen in einer Tabelle gemäß dem SPC-Leitfaden (Guideline of SPC) zusammenzufassen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, indikationsspezifische Fußnoten hinzuzufügen, aber der CHMP war der Ansicht, dass der beantragte ausgedehnte Gebrauch von Fußnoten für den verordnenden Arzt wenig Sinn hat, und die Nebenwirkungen wurden in die Häufigkeitskategorie eingetragen, die die höchste Häufigkeit darstellt (siehe beigefügte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Patienteninformation).

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung folgender Gründe,

- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage;
- die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der innerhalb des Ausschusses geführten wissenschaftlichen Diskussion bewertet,

empfehl der CHMP die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III für Diovan und damit verbundene Bezeichnungen dargelegt sind (siehe Anhang I).

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Filmtabletten
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Hartkapseln
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Filmtabletten
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Hartkapseln
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg Filmtabletten
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg Hartkapseln
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 320 mg Filmtabletten

[Siehe Annex I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 40 mg Valsartan
Eine Kapsel enthält 40 mg Valsartan
Eine Filmtablette enthält 80 mg Valsartan
Eine Kapsel enthält 80 mg Valsartan
Eine Filmtablette enthält 160 mg Valsartan
Eine Kapsel enthält 160 mg Valsartan
Eine Filmtablette enthält 320 mg Valsartan

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

[ist national auszufüllen]

3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

Behandlung von klinisch stabilen 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 der symptomatischen Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht gegeben werden können oder zusätzlich zu einem ACE-Hemmer, wenn Beta-Blocker nicht angewendet werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Hypertonie

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

Behandlung von klinisch stabilen 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 der symptomatischen Herzinsuffizienz, wenn ACE-Hemmer nicht gegeben werden können oder zusätzlich zu einem ACE-Hemmer, wenn Beta-Blocker nicht angewendet werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Hypertonie

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

Bei klinisch stabilen Patienten kann mit der Behandlung bereits 12 Stunden nach einem Myokardinfarkt begonnen werden. Nach einer initialen Dosis von zweimal täglich 20 mg sollte die Valsartan-Dosis im Verlauf der nächsten Wochen schrittweise auf zweimal täglich 40 mg, 80 mg und 160 mg Valsartan erhöht werden. Die Startdosis steht als teilbare 40-mg-Filmtablette zur Verfügung.

Die maximale Zieldosis beträgt zweimal täglich 160 mg Valsartan. Im Allgemeinen wird empfohlen, dass die Patienten innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn eine Dosis von zweimal täglich 80 mg Valsartan erreichen. Die maximale Zieldosis von zweimal täglich 160 mg Valsartan sollte, in Abhängigkeit von der Verträglichkeit, innerhalb von 3 Monaten erreicht werden. Wenn eine symptomatische Hypotonie oder eine Nierenfunktionsstörung auftritt, ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

Zur Nachbehandlung eines Herzinfarkts kann Valsartan zusammen mit anderen 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. Die gleichzeitige Anwendung mit einem ACE-Hemmer und einem Beta-Blocker wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Hypertonie

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

Diovan kann auch zusammen mit anderen Antihypertensiva 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-Blocker, Statine 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. Die gleichzeitige Anwendung mit einem ACE-Hemmer und einem Beta-Blocker wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Hypertonie

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

Diovan kann auch zusammen mit anderen Antihypertensiva gegeben werden. Die zusätzliche Gabe eines Diuretikums wie Hydrochlorothiazid senkt den Blutdruck bei diesen Patienten noch stärker.

Art der Anwendung

Diovan kann unabhängig von einer Mahlzeit gegeben und sollte mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Weitere Informationen zu speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Dosis sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase 80 mg Valsartan nicht übersteigen. Diovan ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und bei Patienten mit Cholestase (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Diovan wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

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.

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.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >10 ml/min ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es gibt keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <10 ml/min und Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen. Daher sollte Valsartan bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte Diovan mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwangerschaft

Eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. 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 (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 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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigte eine Dreifach-Kombination, bestehend aus einem ACE-Hemmer, einem Beta-Blocker und Diovan, keinen klinischen Nutzen (siehe Abschnitt 5.1). Diese Kombination erhöhte offensichtlich das Risiko für unerwünschte Ereignisse und wird daher nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sollte die Initialbehandlung mit Diovan mit Vorsicht erfolgen. Bei der Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Diovan bei Patienten mit Herzinsuffizienz führt häufig zu einer gewissen Blutdrucksenkung. Eine Beendigung der Therapie aufgrund einer andauernden symptomatischen Hypotonie ist jedoch im Allgemeinen nicht erforderlich, sofern die Dosierungsanleitung eingehalten wird (siehe Abschnitt 4.2).

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.

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 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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigte eine Dreifach-Kombination, bestehend aus einem ACE-Hemmer, einem Beta-Blocker und Diovan, keinen klinischen Nutzen (siehe Abschnitt 5.1). Diese Kombination erhöhte offensichtlich das Risiko für unerwünschte Ereignisse und wird daher nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sollte die Initialbehandlung mit Diovan mit Vorsicht erfolgen. Bei der Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anwendung von Diovan bei Patienten mit Herzinsuffizienz führt häufig zu einer gewissen Blutdrucksenkung. Eine Beendigung der Therapie aufgrund einer andauernden symptomatischen Hypotonie ist jedoch im Allgemeinen nicht erforderlich, sofern die Dosierungsanleitung eingehalten wird (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Sonstige Erkrankungen, die das Renin-Angiotensin-System stimulieren

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

Lithium

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

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

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

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von

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

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

Sonstiges

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

4.6 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 Diovan 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.

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 Patienten mit Hypertonie war die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen zwischen Valsartan und Placebo vergleichbar. Die Inzidenz der Nebenwirkungen schien dabei nicht von der Dosis oder der Behandlungsdauer abhängig zu sein und wurde auch durch Geschlecht, Alter oder Rasse nicht beeinflusst.

Die im Rahmen von klinischen Studien, der Anwendung nach der Marktzulassung sowie Laboruntersuchungen berichteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Organklasse aufgelistet.

Nebenwirkungen werden in absteigender Folge nach ihrer Häufigkeit angegeben, wobei die häufigsten als erste gemäß folgender Konvention genannt werden: sehr häufig ($\geq 1/10$); 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
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Abdominale Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte mit Erhöhung des Serumbilirubins
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Angioödem, Hautausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Niereninsuffizienz und Einschränkung der Nierenfunktion, Erhöhung des Serumkreatinins
Allgemeine Erkrankungen	
Gelegentlich	Erschöpfung

- **Nach einem Myokardinfarkt und/oder bei Herzinsuffizienz**

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
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Schwindel bei Lagewechsel
Gelegentlich	Synkope, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, orthostatischer Hypotonus
Nicht bekannt	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Übelkeit, Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Angioödem
Nicht bekannt	Hautausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung
Gelegentlich	Akute Niereninsuffizienz, Erhöhung des Serumkreatinins
Nicht bekannt	Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs
Allgemeine Erkrankungen	
Gelegentlich	Asthenie, Erschöpfung

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Einnahme sowie Art und Schwere der Symptome, wobei die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund stehen sollte. Bei Hypotonie sollte der Patient flach gelagert werden und Salz- und Plasmaersatzmittel rasch verabreicht werden.

Eine Elimination von Valsartan durch Hämodialyse ist nicht zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, rein, ATC-Code: C09C A03

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

Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut. Da es keinen Effekt auf ACE hat und die Wirkung von Bradykinin bzw. Substanz P nicht verstärkt, ist für Angiotensin-II-Antagonisten ein Husten nicht zu erwarten. In vergleichenden klinischen Studien mit Valsartan und einem ACE-Hemmer war die Häufigkeit von

trockenem Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer ($p < 0,05$) als bei denen, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (2,6 % vs. 7,9 %). In einer klinischen Studie an Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5 %, unter einem Thiazid-Diuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ($p < 0,05$).

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

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

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

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

Herzinsuffizienz

Val-HeFT war eine randomisierte, kontrollierte, multinationale klinische Studie, in der die Wirkung von Valsartan auf die Morbidität und Mortalität bei 5010 Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II (62 %), III (36 %) und IV (2 %) sowie einer links-ventrikulären Auswurfraction von < 40 % und einem internen links-ventrikulären diastolischen Durchmesser (LVIDD) von $> 2,9$ cm/m² im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Die Basistherapie beinhaltete ACE-Hemmer (93 %), Diuretika (86 %), Digoxin (67 %) und Beta-Blocker (36 %). Die mittlere Verweildauer der Patienten in der Studie betrug nahezu 2 Jahre. Die mittlere Tagesdosis betrug in Val-HeFT 254 mg Valsartan. Die Studie hatte 2 primäre Endpunkte: „Tod unabhängig von der Ursache, zusammengefasst als Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod)“ sowie „zusammengesetzter Endpunkt aus Mortalität und Morbidität wegen Herzinsuffizienz (Zeit bis zum Auftreten des ersten Krankheitsereignisses), definiert als: Tod, plötzlicher Tod mit Reanimation, Hospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz und intravenöse Gabe von inotropen Substanzen oder Vasodilatoren über mindestens 4 Stunden, ohne Hospitalisierung“.

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

Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz um 27,5 % (95% CI: 17 bis 37 %). Bei Patienten, die mit einer Dreifachkombination, bestehend aus ACE-Hemmer, Betablocker und Valsartan, behandelt wurden, wurden Ergebnisse beobachtet, die Placebo zu 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.

Hypertonie

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 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

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

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 Diovan. Die Studie hatte 2 primäre Endpunkte: „Tod unabhängig von der Ursache, zusammengefasst als Gesamtmortalität (Zeit bis zum Tod)“ sowie „zusammengesetzter Endpunkt aus Mortalität und Morbidität wegen Herzinsuffizienz (Zeit bis zum Auftreten des ersten Krankheitsereignisses)“, definiert als: Tod, plötzlicher Tod mit Reanimation, Hospitalisierung wegen einer Herzinsuffizienz und intravenöse Gabe von inotropen Substanzen oder Vasodilatoren über mindestens 4 Stunden, ohne Hospitalisierung“.

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

Hypertonie

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/1 x täglich) bei 332 Typ-2-Diabetikern (durchschnittliches Alter: 58 Jahre; 265 Männer) mit Mikroalbuminurie (Valsartan: 58 µg/min; Amlodipin: 55,4 µg/min), normaler oder erhöhter Blutdruck und mit erhaltener Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin <120 µmol/l). Nach 24 Wochen war die UAE reduziert (p<0,001), und zwar unter Valsartan um 42 % (–24,2 µg/min; 95 % CI: –40,4 bis –19,1) und um etwa 3 % (–1,7 µg/min; 95 % CI: –5,6 bis 14,9) unter Amlodipin trotz ähnlicher Blutdrucksenkungsraten in beiden Gruppen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Valsartan wird nicht in hohem Maße einer Biotransformation unterzogen da sich nur etwa 20 % der Dosis als Metaboliten 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

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.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz:

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

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^2 -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^2 -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. Es gab keine Hinweise auf Mutagenität, Chromosomenbrüche oder Karzinogenität.

Es liegen keine Hinweise für eine Mutagenität, Clastogenität oder Karzinogenität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Filmtabletten

Valsartan

Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Hartkapseln

Valsartan

Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Filmtabletten

Valsartan

Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Hartkapseln

Valsartan

Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg Filmtabletten

Valsartan

Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg Hartkapseln

Valsartan

Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 320 mg Filmtabletten

Valsartan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Valsartan.

Jede Kapsel enthält 40 mg Valsartan.

Jede Filmtablette enthält 80 mg Valsartan.

Jede Kapsel enthält 80 mg Valsartan.

Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan.

Jede Kapsel enthält 160 mg Valsartan.

Jede Filmtablette enthält 320 mg Valsartan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

[ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Filmtabletten
Valsartan
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Hartkapseln
Valsartan
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Filmtabletten
Valsartan
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Hartkapseln
Valsartan
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg Filmtabletten
Valsartan
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg Hartkapseln
Valsartan
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 320 mg Filmtabletten
Valsartan
[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

[ist national auszufüllen]

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Filmtabletten
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 40 mg Hartkapseln
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Filmtabletten
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg Hartkapseln
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg Filmtabletten
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg Hartkapseln
Diovan und zugehörige Namen (siehe Annex I) 320 mg Filmtabletten

[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

Valsartan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Symptome haben wie Sie.
- Wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Diovan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Diovan beachten?
3. Wie ist Diovan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Diovan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST DIOVAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Diovan gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bekannt sind und helfen, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren. Angiotensin II ist eine körpereigene Substanz, welche die Blutgefäße verengt und damit bewirkt, dass Ihr Blutdruck ansteigt. Diovan wirkt durch eine Blockade des Effekts von Angiotensin II. Dadurch werden die Blutgefäße erweitert und der Blutdruck gesenkt.

Diovan 40 mg Filmtabletten können für die Behandlung von zwei verschiedenen Erkrankungen verwendet werden:

- **zur Behandlung von Patienten nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt** (Myokardinfarkt). „Vor kurzem“ bedeutet hier zwischen 12 Stunden und 10 Tagen zurückliegend.
- **zur Behandlung der symptomatischen Herzleistungsschwäche.** Diovan kommt zur Anwendung wenn eine andere Gruppe von Arzneimitteln, die als ACE-Hemmer bezeichnet werden (und die ebenfalls zur Behandlung von Herzleistungsschwäche eingesetzt werden) nicht angewendet werden können. Diovan kann auch zusätzlich zu ACE-Hemmern verwendet werden, wenn Beta-Blocker (ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht angewendet werden können. Eine Herzleistungsschwäche ist verbunden mit Kurzatmigkeit und Schwellung von Füßen und Beinen aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen. Herzleistungsschwäche bedeutet, dass der Herzmuskel das Blut nicht mehr stark genug pumpen kann, um den ganzen Körper mit der benötigten Blutmenge zu versorgen.

Diovan 40 mg Hartkapseln **können für die Behandlung von zwei verschiedenen Erkrankungen verwendet werden:**

- **zur Behandlung von Patienten nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt** (Myokardinfarkt). “Vor kurzem” bedeutet hier zwischen 12 Stunden und 10 Tagen zurückliegend.
- **zur Behandlung der symptomatischen Herzleistungsschwäche.** Diovan kommt zur Anwendung wenn eine andere Gruppe von Arzneimitteln, die als ACE-Hemmer bezeichnet werden (und die ebenfalls zur Behandlung von Herzleistungsschwäche eingesetzt werden) nicht angewendet werden können. Diovan kann auch zusätzlich zu ACE-Hemmern verwendet werden, wenn Beta-Blocker (ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht angewendet werden können.
Eine Herzleistungsschwäche ist verbunden mit Kurzatmigkeit und Schwellung von Füßen und Beinen aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen. Herzleistungsschwäche bedeutet, dass der Herzmuskel das Blut nicht mehr stark genug pumpen kann, um den ganzen Körper mit der benötigten Blutmenge zu versorgen.

Diovan 80 mg Filmtabletten **können für die Behandlung von drei verschiedenen Erkrankungen verwendet werden:**

- **zur Behandlung eines hohen Blutdrucks.** Ein hoher Blutdruck vergrößert die Belastung für Herz und Arterien. Wenn ein hoher Blutdruck über einen längeren Zeitraum besteht, kann dies die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren schädigen. Dies kann zu Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen führen. Ein hoher Blutdruck erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt. Die Senkung Ihres Blutdrucks auf Normalwerte verringert das Risiko, eine dieser Erkrankungen zu erleiden.
- **zur Behandlung von Patienten nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt** (Myokardinfarkt). “Vor kurzem” bedeutet hier zwischen 12 Stunden und 10 Tagen zurückliegend.
- **zur Behandlung der symptomatischen Herzleistungsschwäche.** Diovan kommt zur Anwendung wenn eine andere Gruppe von Arzneimitteln, die als ACE-Hemmer bezeichnet werden (und die ebenfalls zur Behandlung von Herzleistungsschwäche eingesetzt werden) nicht angewendet werden können. Diovan kann auch zusätzlich zu ACE-Hemmern verwendet werden, wenn Beta-Blocker (ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht angewendet werden können.
Eine Herzleistungsschwäche ist verbunden mit Kurzatmigkeit und Schwellung von Füßen und Beinen aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen. Herzleistungsschwäche bedeutet, dass der Herzmuskel das Blut nicht mehr stark genug pumpen kann, um den ganzen Körper mit der benötigten Blutmenge zu versorgen.

Diovan 80 mg Hartkapseln **können für die Behandlung von drei verschiedenen Erkrankungen verwendet werden:**

- **zur Behandlung eines hohen Blutdrucks.** Ein hoher Blutdruck vergrößert die Belastung für Herz und Arterien. Wenn ein hoher Blutdruck über einen längeren Zeitraum besteht, kann dies die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren schädigen. Dies kann zu Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen führen. Ein hoher Blutdruck erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt. Die Senkung Ihres Blutdrucks auf Normalwerte verringert das Risiko, eine dieser Erkrankungen zu erleiden.
- **zur Behandlung von Patienten nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt** (Myokardinfarkt). “Vor kurzem” bedeutet hier zwischen 12 Stunden und 10 Tagen zurückliegend.
- **zur Behandlung der symptomatischen Herzleistungsschwäche.** Diovan kommt zur Anwendung wenn eine andere Gruppe von Arzneimitteln, die als ACE-Hemmer bezeichnet werden (und die ebenfalls zur Behandlung von Herzleistungsschwäche eingesetzt werden) nicht angewendet werden können. Diovan kann auch zusätzlich zu ACE-Hemmern verwendet werden, wenn Beta-Blocker (ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht angewendet werden können.

Eine Herzleistungsschwäche ist verbunden mit Kurzatmigkeit und Schwellung von Füßen und Beinen aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen. Herzleistungsschwäche bedeutet, dass der Herzmuskel das Blut nicht mehr stark genug pumpen kann, um den ganzen Körper mit der benötigten Blutmenge zu versorgen.

Diovan 160 mg Filmtabletten können für die Behandlung von drei verschiedenen Erkrankungen verwendet werden:

- **zur Behandlung eines hohen Blutdrucks.** Ein hoher Blutdruck vergrößert die Belastung für Herz und Arterien. Wenn ein hoher Blutdruck über einen längeren Zeitraum besteht, kann dies die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren schädigen. Dies kann zu Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen führen. Ein hoher Blutdruck erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt. Die Senkung Ihres Blutdrucks auf Normalwerte verringert das Risiko, eine dieser Erkrankungen zu erleiden.
- **zur Behandlung von Patienten nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt** (Myokardinfarkt). "Vor kurzem" bedeutet hier zwischen 12 Stunden und 10 Tagen zurückliegend.
- **zur Behandlung der symptomatischen Herzleistungsschwäche.** Diovan kommt zur Anwendung wenn eine andere Gruppe von Arzneimitteln, die als ACE-Hemmer bezeichnet werden (und die ebenfalls zur Behandlung von Herzleistungsschwäche eingesetzt werden) nicht angewendet werden können. Diovan kann auch zusätzlich zu ACE-Hemmern verwendet werden, wenn Beta-Blocker (ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht angewendet werden können.
Eine Herzleistungsschwäche ist verbunden mit Kurzatmigkeit und Schwellung von Füßen und Beinen aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen. Herzleistungsschwäche bedeutet, dass der Herzmuskel das Blut nicht mehr stark genug pumpen kann, um den ganzen Körper mit der benötigten Blutmenge zu versorgen.

Diovan 160 mg Hartkapseln können für die Behandlung von drei verschiedenen Erkrankungen verwendet werden:

- **zur Behandlung eines hohen Blutdrucks.** Ein hoher Blutdruck vergrößert die Belastung für Herz und Arterien. Wenn ein hoher Blutdruck über einen längeren Zeitraum besteht, kann dies die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren schädigen. Dies kann zu Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen führen. Ein hoher Blutdruck erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt. Die Senkung Ihres Blutdrucks auf Normalwerte verringert das Risiko, eine dieser Erkrankungen zu erleiden.
- **zur Behandlung von Patienten nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt** (Myokardinfarkt). "Vor kurzem" bedeutet hier zwischen 12 Stunden und 10 Tagen zurückliegend.
- **zur Behandlung der symptomatischen Herzleistungsschwäche.** Diovan kommt zur Anwendung wenn eine andere Gruppe von Arzneimitteln, die als ACE-Hemmer bezeichnet werden (und die ebenfalls zur Behandlung von Herzleistungsschwäche eingesetzt werden) nicht angewendet werden können. Diovan kann auch zusätzlich zu ACE-Hemmern verwendet werden, wenn Beta-Blocker (ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht angewendet werden können.
Eine Herzleistungsschwäche ist verbunden mit Kurzatmigkeit und Schwellung von Füßen und Beinen aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen. Herzleistungsschwäche bedeutet, dass der Herzmuskel das Blut nicht mehr stark genug pumpen kann, um den ganzen Körper mit der benötigten Blutmenge zu versorgen.

Diovan 320 mg Filmtabletten können verwendet werden

- **zur Behandlung eines hohen Blutdrucks.** Ein hoher Blutdruck vergrößert die Belastung für Herz und Arterien. Wenn ein hoher Blutdruck über einen längeren Zeitraum besteht, kann dies die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren schädigen. Dies kann zu Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen führen. Ein hoher Blutdruck erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt. Die Senkung Ihres Blutdrucks auf Normalwerte verringert das Risiko, eine dieser Erkrankungen zu erleiden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON DIOVAN BEACHTEN?

Diovan darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Valsartan oder einen der sonstigen Bestandteile von Diovan sind
- wenn Sie eine **schwere Lebererkrankung** haben
- wenn Sie seit **mehr als 3 Monaten schwanger sind** (Diovan sollte besser auch nicht in der frühen Schwangerschaft eingenommen werden) – siehe Abschnitt über Schwangerschaft.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Diovan nicht einnehmen

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diovan ist erforderlich:

- wenn Sie eine Lebererkrankung haben.
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben oder dialysiert werden müssen.
- wenn Sie an einer Verengung der Nierenarterie leiden.
- wenn bei Ihnen vor Kurzem eine Nierentransplantation (Erhalt einer neuen Niere) durchgeführt wurde.
- wenn Sie nach einem Herzinfarkt oder wegen einer symptomatischen Herzleistungsschwäche behandelt werden, sollte Ihr Arzt Ihre Nierenfunktion überprüfen.
- wenn Sie außer einer symptomatischen Herzleistungsschwäche oder Herzinfarkt eine andere schwere Herzerkrankung haben.
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die das Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin. Es kann dann notwendig sein, die Kaliumwerte in Ihrem Blut regelmäßig zu kontrollieren.
- wenn Sie an Hyperaldosteronismus leiden, einer Krankheit, bei der Ihre Nebennieren eine zu große Menge des Hormons Aldosteron bildet. In diesem Fall wird die Anwendung von Diovan nicht empfohlen.
- wenn Sie aufgrund von Durchfall oder Erbrechen viel Flüssigkeit verloren haben (d.h. dehydriert sind) oder wenn Sie hohe Dosen harntreibender Medikamente (Diuretika) einnehmen.
- Die Anwendung von Diovan bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) wird nicht empfohlen.
- Sie müssen Ihren Arzt informieren wenn Sie denken, dass Sie schwanger sind (oder schwanger werden könnten). Diovan wird nicht zur Anwendung in der frühen Schwangerschaft empfohlen und darf nach dem dritten Schwangerschaftsmonat nicht mehr eingenommen werden, da es in diesem Stadium schwere Schäden bei Ihrem ungeborenen Kind hervorrufen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, sagen Sie es Ihrem Arzt, bevor Sie Diovan einnehmen.

Bei Einnahme von Diovan mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Der Behandlungserfolg kann beeinflusst werden, wenn Diovan zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln verwendet wird. Es kann erforderlich werden, die Dosis zu ändern, andere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen oder in einigen Fällen die Anwendung eines Arzneimittels zu beenden. Dies gilt sowohl für verschreibungspflichtige als auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, insbesondere für:

- **andere Arzneimittel, die den Blutdruck senken**, vor allem für **harntreibende Mittel** (Diuretika).
- **Arzneimittel, die das Kalium in Ihrem Blut erhöhen**. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin.
- **bestimmte Schmerzmittel**, die als nicht-steroidale Entzündungshemmer (**NSAIDs**) bezeichnet werden.
- **Lithium**, ein Arzneimittel zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen.

Außerdem:

- wenn Sie **nach einem Herzinfarkt behandelt werden**, wird eine Kombination mit einem **ACE-Hemmer** (ein Arzneimittel zur Behandlung des Herzinfarkts) nicht empfohlen.
- wenn Sie **wegen einer symptomatischen Herzleistungsschwäche behandelt werden**, wird eine Dreifach-Kombination mit **ACE-Hemmern und Beta-Blockern** (Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht empfohlen.

Außerdem:

- wenn Sie **nach einem Herzinfarkt behandelt werden**, wird eine Kombination mit einem **ACE-Hemmer** (ein Arzneimittel zur Behandlung des Herzinfarkts) nicht empfohlen.
- wenn Sie **wegen einer symptomatischen Herzleistungsschwäche behandelt werden**, wird eine Dreifach-Kombination mit **ACE-Hemmern und Beta-Blockern** (Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht empfohlen.

Bei Einnahme von Diovan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Diovan zusammen mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- **Sie müssen Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie denken, dass Sie schwanger sind (oder schwanger werden könnten)**. Üblicherweise wird Ihr Arzt Sie anweisen, die Einnahme von Diovan zu beenden, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und stattdessen ein anderes Arzneimittel einzunehmen. Diovan wird während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen und darf nach dem dritten Schwangerschaftsmonat nicht mehr eingenommen werden, da es Ihr Kind schwer schädigen kann, wenn es nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen wird.
- **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen möchten**. Diovan wird für die Anwendung bei stillenden Müttern nicht empfohlen und Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise eine andere Behandlung verordnen, wenn Sie stillen möchten, insbesondere wenn es sich um eine Neugeborenes oder eine Frühgeburt handelt.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Bevor Sie ein Fahrzeug, Werkzeuge oder eine Maschine bedienen oder eine andere Tätigkeit ausüben, die Konzentration erfordert, sollten Sie vorher wissen, wie Sie auf die Wirkung von Diovan reagieren. Wie viele andere Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks kann Diovan in seltenen Fällen Schwindel verursachen und die Konzentrationsfähigkeit beeinflussen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Diovan

[ist national auszufüllen]

3. WIE IST DIOVAN EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Diovan immer genau nach Anweisung des Arztes ein, um das beste Behandlungsergebnis zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Personen mit hohem Blutdruck merken oft

keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Das macht es umso wichtiger, die Termine bei Ihrem Arzt einzuhalten, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt: Nach einem Herzinfarkt wird mit der Behandlung im Allgemeinen schon nach 12 Stunden begonnen, üblicherweise in einer niedrigen Dosis von 2-mal täglich 20 mg. Ihr Arzt wird dann die Dosis schrittweise über mehrere Wochen bis zu einem Maximum von 2-mal täglich 160 mg steigern. Die endgültige Dosis hängt davon ab, welche Dosis Sie persönlich vertragen.

Diovan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Herzinfarkts gegeben werden, und Ihr Arzt wird darüber entscheiden, welche Behandlung für Sie geeignet ist.

Herzleistungsschwäche: Die Behandlung beginnt im Allgemeinen mit einer Dosis von 2-mal täglich 40 mg. Ihr Arzt wird dann die Dosis schrittweise über mehrere Wochen bis zu einem Maximum von 2-mal täglich 160 mg steigern. Die endgültige Dosis hängt davon ab, welche Dosis Sie persönlich vertragen.

Diovan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzleistungsschwäche gegeben werden, und Ihr Arzt wird darüber entscheiden, welche Behandlung für Sie geeignet ist.

Bluthochdruck: Die übliche Dosis beträgt 80 mg pro Tag. In einigen Fällen kann Ihr Arzt eine höhere Dosis (z. B. 160 mg oder 320 mg) oder zusätzlich ein anderes Arzneimittel (z. B. ein Diuretikum) verschreiben.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt: Nach einem Herzinfarkt wird mit der Behandlung im Allgemeinen schon nach 12 Stunden begonnen, üblicherweise in einer niedrigen Dosis von 2-mal täglich 20 mg. Eine Dosis von 20 mg erhalten Sie durch Teilen der 40 mg Filmtablette. Ihr Arzt wird dann die Dosis schrittweise über mehrere Wochen bis zu einem Maximum von 2-mal täglich 160 mg steigern. Die endgültige Dosis hängt davon ab, welche Dosis Sie persönlich vertragen.

Diovan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Herzinfarkts gegeben werden, und Ihr Arzt wird darüber entscheiden, welche Behandlung für Sie geeignet ist.

Herzleistungsschwäche: Die Behandlung beginnt im Allgemeinen mit einer Dosis von 2-mal täglich 40 mg. Ihr Arzt wird dann die Dosis schrittweise über mehrere Wochen bis zu einem Maximum von 2-mal täglich 160 mg steigern. Die endgültige Dosis hängt davon ab, welche Dosis Sie persönlich vertragen.

Diovan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzleistungsschwäche gegeben werden, und Ihr Arzt wird darüber entscheiden, welche Behandlung für Sie geeignet ist.

Bluthochdruck: Die übliche Dosis beträgt 80 mg pro Tag. In einigen Fällen kann Ihr Arzt eine höhere Dosis (z. B. 160 mg oder 320 mg) oder zusätzlich ein anderes Arzneimittel (z. B. ein Diuretikum) verschreiben.

Sie können Diovan mit oder ohne Nahrung einnehmen. Schlucken Sie die Tabletten/Kapseln mit einem Glas Wasser.

Nehmen Sie Diovan jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ein.

Wenn Sie größere Mengen von Diovan eingenommen haben, als Sie sollten

Falls es zum Auftreten von starkem Schwindel kommt und/oder Sie das Gefühl haben, ohnmächtig zu werden, legen Sie sich hin und informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten/Kapseln eingenommen haben, nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit Ihrem Arzt, Apotheker oder einem Krankenhaus auf.

Wenn Sie die Einnahme von Diovan vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie sie, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es jedoch schon fast Zeit ist, die nächste Dosis zu nehmen, lassen Sie die vergessene Dosis aus.

Wenn Sie die Einnahme von Diovan abbrechen

Das Abbrechen der Behandlung mit Diovan kann dazu führen, dass sich Ihre Krankheit verschlechtert. Beenden Sie die Behandlung nicht, es sei denn Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie die Behandlung beenden sollen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Diovan Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Diese Nebenwirkungen können mit unterschiedlichen Häufigkeiten auftreten, die folgendermaßen definiert werden:

- Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Patienten ist betroffen
- Häufig: 1 bis 10 Patienten von 100 sind betroffen
- Gelegentlich: 1 bis 10 Patienten von 1.000 sind betroffen
- Selten: 1 bis 10 Patienten von 10.000 sind betroffen
- Sehr selten: weniger als 1 Patient von 10.000 ist betroffen
- Nicht bekannt: Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Einige Symptome bedürfen einer unverzüglichen medizinischen Aufmerksamkeit:

Es kann sein, dass Sie Anzeichen eines Angioödems bemerken, wie

- Schwellung von Gesicht, Zunge oder Rachen
- Schwierigkeiten beim Schlucken
- Nesselsucht und Schwierigkeiten beim Atmen.

Wenn Sie eines oder mehrere dieser Symptome an sich bemerken, suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf.

Andere mögliche Nebenwirkungen sind:

Häufig:

- Schwindel, Schwindel bei Lagewechsel
- Niedriger Blutdruck mit Symptomen wie Schwindel
- Herabgesetzte Nierenfunktion (Zeichen einer Nierenfunktionseinschränkung)

Gelegentlich:

- Allergische Reaktion mit Symptomen wie Hautausschlag, Juckreiz, Schwindel, Schwellungen von Gesicht oder Lippen oder Zunge oder Rachen, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwindel (Zeichen eines Angioödems)
- Plötzlicher Bewusstseinsverlust
- Drehschwindel
- Stark verminderte Nierenfunktion (Zeichen von akutem Nierenversagen)
- Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen (Zeichen einer Hyperkaliämie)
- Atemnot, Schwierigkeiten beim Atmen im Liegen, geschwollene Füße oder Beine (Zeichen einer Herzleistungsschwäche)
- Kopfschmerzen
- Husten
- Bauchschmerzen
- Übelkeit

- Durchfall
- Müdigkeit
- Schwäche

Nicht bekannt:

- Hautausschlag, Juckreiz zusammen mit manchen der folgenden Zeichen oder Symptome: Fieber, Gelenksmerzen, Muskelschmerzen, geschwollene Lymphknoten und/oder grippeartige Symptome (Zeichen der Serumkrankheit)
- purpurrote punktförmige Hauterscheinungen, Fieber, Juckreiz (Zeichen einer Entzündung der Blutgefäße, auch als Vaskulitis bezeichnet)
- Ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse (Zeichen einer Thrombozytopenie)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Fieber, Halsschmerzen oder Geschwüre im Mund aufgrund von Infektionen (Symptome einer niedrigen Zahl von weißen Blutzellen, auch als Neutropenie bezeichnet)
- Erniedrigte Hämoglobinwerte und verminderter prozentualer Anteil roter Blutzellen im Blut (die in schweren Fällen zu einer Anämie führen können)
- Erhöhte Kaliumwerte im Blut (die in schweren Fällen Muskelkrämpfe und Herzrhythmusstörungen hervorrufen können)
- Erhöhte Leberfunktionswerte (die auf eine Leberschädigung hinweisen können) einschließlich einer
- Erhöhung der Bilirubinwerte im Blut (die in schweren Fällen eine Gelbfärbung der Haut und der Augenbindehaut hervorrufen können)
- Erhöhung der Harnstoffstickstoffwerte im Blut und erhöhte Serumkreatininwerte (die auf eine gestörte Nierenfunktion hindeuten können)

Die Häufigkeit mancher Nebenwirkungen kann in Abhängigkeit von Ihrer persönlichen Erkrankung variieren. Zum Beispiel wurden Nebenwirkungen wie Schwindel und eine herabgesetzte Nierenfunktion bei Patienten, die gegen hohen Blutdruck behandelt wurden, weniger häufig beobachtet als bei Patienten, die gegen Herzinsuffizienz oder nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt behandelt wurden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST DIOVAN AUFZUBEWAHREN?

- [Angabe der Lagerungsbedingungen – ist national auszufüllen]
- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen Diovan nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Sie dürfen Diovan nicht verwenden, wenn die Verpackung Beschädigungen aufweist oder wenn Sie den Verdacht haben, dass es sich um eine Produktfälschung handelt.
- Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Diovan enthält

[ist national auszufüllen]

Wie Diovan aussieht und Inhalt der Packung

[ist national auszufüllen]

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem Pharmazeutischen Unternehmer in Verbindung.

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[ist national auszufüllen]