

## **ANHANG I**

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

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	Filmdabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	Filmdabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	Filmdabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	Filmdabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	Filmdabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	Filmdabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	Filmdabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	Filmdabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	Filmdabletten	oral
Österreich	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	Filmdabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral

<b><u>Mitgliedstaat EU/EWR</u></b>	<b><u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Phantasiebezeichnung) Name</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsformorm</u></b>	<b><u>Art der Anwendung</u></b>
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Zypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Zypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Zypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Tschechische Republik	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tschechische Republik	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Tschechische Republik	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tschechische Republik	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Tschechische Republik	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tschechische Republik	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILMTABLETTEN	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILMTABLETTEN	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Finnland	Novartis Finnland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Finnland	Novartis Finnland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Finnland	Novartis Finnland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Finnland	Novartis Finnland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Finnland	Novartis Finnland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CoDiovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CoDiovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CoDiovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CoDiovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CoDiovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</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	Valsartan + Hydrochlorothiazid	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral



<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtableta	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtableta	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan HCT 160/25 mg filmtableta	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg Filmtabletten	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg Filmtabletten	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg Filmtabletten	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg Filmtabletten	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg Filmtabletten mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg Filmtabletten	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg Filmtabletten	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg Filmtabletten	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Tareg 160 mg/25 mg Filmtabletten	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Tareg 320 mg/25 mg Filmtabletten	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral

<b><u>Mitgliedstaat EU/EWR</u></b>	<b><u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Phantasiebezeichnung) Name</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsformorm</u></b>	<b><u>Art der Anwendung</u></b>
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Lettland	Novartis Finnland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Lettland	Novartis Finnland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Lettland	Novartis Finnland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Lettland	Novartis Finnland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Lettland	Novartis Finnland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</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	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CoDiovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CoDiovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CoDiovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CoDiovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	CoDiovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan	80/12.5 mg	Filmtabletten	oral



<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</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	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</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	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</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	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimat filmate	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimat filmate	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimato filmate	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Slowakei	Novartis s.r.o. Prague Tschechische Republik	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Slowakei	Novartis s.r.o. Prague Tschechische Republik	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Slowakei	Novartis s.r.o. Prague Tschechische Republik	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Slowenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Slowenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Slowenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Slowenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Slowenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con película mg	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral

<b><u>Mitgliedstaat</u></b> <b><u>EU/EWR</u></b>	<b><u>Inhaber der Genehmigung für das</u></b> <b><u>Inverkehrbringen</u></b>	<b><u>INN</u></b>	<b><u>(Phantasiebezeichnung)</u></b> <b><u>Name</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsformorm</u></b>	<b><u>Art der</u></b> <b><u>Anwendung</u></b>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung) Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsformorm</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmtabletten	oral



<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das</u> <u>Inverkehrbringen</u>	<u>INN</u>	<u>(Phantasiebezeichnung)</u> <u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der</u> <u>Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Valsartan + Hydrochlorothiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmtabletten	oral

## **ANHANG II**

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

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

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

Diovan Comp enthält die Wirkstoffe Valsartan und Hydrochlorothiazid. Valsartan ist ein oral wirksamer Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (ARB), Hydrochlorothiazid (HCTZ) ein Diuretikum. Die Kombination beider Wirkstoffe ist vorteilhaft bei Patienten, deren Blutdruck sich durch Monotherapie mit Valsartan nicht ausreichend gut einstellen lässt.

Der CHMP befasste sich mit Unstimmigkeiten in verschiedenen Bereichen der Produktinformation zu Diovan Comp.

#### **Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete (akzeptierte Indikationen siehe Anhang III)**

*„Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen“*

Die Ergebnisse der 2 faktoriellen und 6 an Nonrespondern durchgeführten klinischen Phase-III-Studien zeigen, dass sich der Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie durch Kombination von Valsartan und HCTZ wirksam senken lässt, ohne dass sich zusätzliche Bedenken in Bezug auf die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung ergeben. Die Wirksamkeit von Valsartan/HCTZ blieb langfristig (1–3 Jahre lang) erhalten und es wurden im Vergleich zur Kurzzeittherapie keine relevanten neuen Nebenwirkungen beobachtet. Die Kombination aus Valsartan und HCTZ wurde im Allgemeinen gut vertragen. Das Nebenwirkungsprofil (unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelreaktionen) entsprach den Eigenschaften der pharmazeutischen Substanzklasse. Darüber hinaus kann das Sicherheitsprofil der Wirkstoffkomponenten als gut bekannt angesehen werden. Als Schlussfolgerung empfahl der CHMP – in Übereinstimmung mit dem kürzlich abgeschlossenen Verfahren für Cozaar Comp – dass der Begriff „Angiotensin-II-Antagonist“ im Zusammenhang mit dieser Indikation zu „Valsartan“ abgeändert wird.

Der CHMP nahm den folgenden Text an:

*„Die Fixkombination Diovan Comp ist indiziert für Patienten, deren Blutdruck unter Monotherapie mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid nicht ausreichend kontrolliert ist.“*

#### **Abschnitt 4.2 - Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

In diesem Abschnitt stellte der CHMP mehrere Unstimmigkeiten fest.

Der erste unstimmige Punkt war die Aussage zur Anpassung der Dosierung für höhere Dosisstärken: Hier wird betont, dass eine direkte Umstellung nur bei Patienten vorgenommen werden kann, die unter Valsartan-Monotherapie stehen. Nach den Daten aus den beiden faktoriellen Studien sowie der „Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of hypertension“ („Leitlinie zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln zur Hypertoniebehandlung“) ist dagegen eine direkte Umstellung auf die Fixkombination 160/25 mg bzw. 320/12,5-25 mg sowohl bei Patienten unter Valsartan- als auch unter Hydrochlorothiazid-Monotherapie möglich, sofern der Blutdruck durch die Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist.

Der CHMP konnte nur wenig Sinn darin erkennen, von einer HCTZ-Monotherapie auf eine Kombinationstherapie mit 160 oder 320 mg Valsartan umzusteigen, und empfand eine stufenweise Dosistitration als vorteilhafter.

Der zweite in der Liste ausstehender Sachverhalte angesprochene Punkt war die Stufentitration. Da sich der Blutdruck bei einem Teil der Patienten möglicherweise durch Dosissteigerung nur einer Komponente einstellen lässt und die Möglichkeit der Dosissteigerung beider Komponenten sicherheitsrelevant im Hinblick auf UAR sein kann, empfahl der CHMP, die Dosistitration für beide Einzelsubstanzen getrennt vorzunehmen.

Der CHMP nahm den folgenden Text an:

*„Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Filmtablette Diovan Comp X mg/Y mg. Eine Dosiseinstellung mit den Einzelwirkstoffen wird empfohlen. Dabei sollte jede Auftitrierung der*

*Einzelkomponenten überwacht werden, um das Risiko für Hypotonien und andere unerwünschte Wirkungen zu begrenzen.*

*Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung auf die Fixkombination bei Patienten erwogen werden, deren Blutdruck unter Monotherapie mit Valsartan oder mit Hydrochlorothiazid nicht ausreichend kontrolliert ist. Voraussetzung dafür ist, dass der empfohlene Dosistitrationsablauf für die Einzelwirkstoffe eingehalten werden kann.*

*Nach Therapiebeginn sollte das Ansprechen auf Diovan Comp klinisch kontrolliert werden. Wenn die Blutdruckeinstellung weiterhin unbefriedigend ist, kann eine Dosissteigerung vorgenommen werden, indem jeweils die Dosis eines der beiden Einzelwirkstoffe bis zu einer Maximaldosis von 320 mg/25 mg Diovan Comp erhöht wird.“*

Als dritter Punkt wurde diskutiert, dass die Anwendung von Valsartan/HCTZ 160/25 mg und 320/25 mg laut der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das Verfahren der wechselseitigen Anerkennung auf Patienten beschränkt ist, deren durchschnittlicher diastolischer Blutdruck im Sitzen (*mean sitting diastolic blood pressure*, MSDBP)  $\geq 100$  mmHg liegt. Gemäß der europäischen Richtlinie zur Hypertoniebehandlung (Mancia et al., Eur Heart J 2007;28(12):1462–536) ist diese Einschränkung jedoch nicht mehr gerechtfertigt. Im Übrigen sollte auch das insgesamt vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil von Valsartan/HCTZ 160/25 mg und 320/25 mg berücksichtigt werden.

Der CHMP untersuchte, ob eine Streichung der aktuellen Einschränkung möglich ist, und überprüfte dazu die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus getrennten Analysen der Patientenuntergruppen mit einem MSDBP-Ausgangswert  $< 100$  mmHg und  $\geq 100$  mmHg. Dabei stellte der CHMP fest, dass der Behandlungseffekt bei den Patienten mit den höheren Ausgangsblutdruckwerten größer war, kam aber zu dem Schluss, dass eine Anwendungsbeschränkung für Valsartan/HCTZ 160/25 mg und 320/25 mg auf Patienten mit stark erhöhtem Blutdruck nicht mehr gerechtfertigt ist.

Der vierte Punkt bezog sich auf die Zeitdauer bis zum maximalen Wirkungseintritt. Der CHMP bestätigte, dass sich gegenüber den faktoriellen Studien in den Nonresponder-Studien für alle Dosisstärken eine stärkere Abnahme des systolischen wie auch des diastolischen Blutdrucks zwischen Woche 4 und Woche 8 zeigte.

Die klinischen Daten zeigen jedoch, dass die antihypertensive Wirkung bei allen Dosierungen von Valsartan/HCTZ im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen eingetreten ist und die maximale Wirkung innerhalb von 4 Wochen erreicht wird. Um diese Daten zu stützen, wurden zwei Untersuchungen vorgelegt: die Placebo-kontrollierten Studien und die Studien über Nonresponder unter Valsartan-Monotherapie.

Zusammenfassend einigte sich der CHMP auf den folgenden Text:

*„Die antihypertensive Wirkung tritt im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen ein. Die maximale Wirksamkeit wird bei den meisten Patienten innerhalb von 4 Wochen beobachtet; in einigen Fällen aber auch erst nach einer Therapiedauer von 4–8 Wochen. Dies sollte bei der Dosistitration berücksichtigt werden.“*

Ausschließlich für die Höchstdosis einigte sich der CHMP auf den folgenden Text:

*„Wenn unter Diovan Comp 320 mg/25 mg nach 8 Wochen kein relevanter Zusatzeffekt erkennbar ist, sollte die Behandlung mit einem zusätzlichen oder einem alternativen Antihypertensivum erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1).“*

Bezüglich *Leberfunktionsstörungen* ist zu bemerken, dass Valsartan überwiegend (und hauptsächlich in unveränderter Form) durch hepatische Clearance biliär ausgeschieden wird. In Anbetracht der Tatsache, dass Valsartan bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen, biliärer Zirrhose oder Cholestase nicht angewendet werden darf, empfahl der CHMP, einen Querverweis auf die Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 aufzunehmen.

### **Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen**

Bezüglich der Gegenanzeigen gab es deutliche Diskrepanzen.

Die folgenden Gegenanzeigen wurden nicht in allen Mitgliedstaaten angeführt:

- *Hepatische Enzephalopathie*

- biliäre Obstruktion
- Gicht
- M. Addison

Diese Gegenanzeigen wurden in der überarbeiteten PI gestrichen, da der CHMP dafür ausreichend Rechtfertigungsgründe fand und Einigkeit über die vier Fortfälle bestand.

Bezüglich der Anwendung von Diovan Comp in Schwangerschaft und Stillzeit entschied sich der CHMP für eine Streichung der Kontraindikation „Stillzeit“ in der überarbeiteten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Angiotensin-II-Rezeptor (AIIR)-Antagonisten sollten in der Stillzeit nicht kontraindiziert sein und Hydrochlorothiazid tritt zwar in die Muttermilch über, dies rechtfertigt jedoch keine Kontraindikation.

#### **Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel sollte der letzte Satz des entsprechenden Absatzes gestrichen werden, da er nach Auffassung des CHMP reines Lehrbuchwissen wiedergibt: *„Anzeichen für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind: trockener Mund, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder Krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen.“*

Der CHMP empfahl in diesem Abschnitt die „Photosensibilität unter Hydrochlorothiazid“ mit einem Querverweis auf Abschnitt 4.8 sowie einen besonderen Warnhinweis bezüglich der Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion einzuführen. Ein besonderer Warnhinweis für Sportler sollte gestrichen werden, da Arzneimittel nach Auffassung des CHMP nicht für Sportzwecke eingenommen werden sollten.

#### **Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Entsprechend der Empfehlung des CHMP wurden Wechselwirkungen mit Valsartan und Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid aufgenommen. Dagegen wurde ein Absatz zu Wechselwirkungen mit Tetrazyklinen gestrichen.

Bezüglich des Alkoholkonsums unter Behandlung mit Diovan Comp wurde die Aussage *„Eine Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kann auftreten“* diskutiert.

Der CHMP erwog, in diesem Abschnitt die an Aufnahme und Elimination von Valsartan und Hydrochlorothiazid beteiligten Transporterproteine zu erwähnen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen rechtfertigte seine Entscheidung, keine Angaben zur Beteiligung von Transporterproteinen in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Diovan Comp aufzunehmen, entsprechend dem Ergebnis des Verfahrens für Diovan.

Der CHMP einigte sich auf die Aufnahme einer Wechselwirkung zwischen Diovan Comp und Metformin bzw. iodhaltigen Kontrastmitteln in die harmonisierte PI.

#### **Abschnitt 4.6 - Schwangerschaft und Stillzeit**

Ein für die gesamte Arzneimittelklasse der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) harmonisierter Wortlaut zur Schwangerschaft wurde im Oktober 2007 eingeführt (*„Recommendations from EMEA Pharmacovigilance Working Party regarding the use of ACE inhibitors & AIIRAs in pregnancy“* = *„Empfehlungen der Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz der EMEA zur Anwendung von ACE-Hemmern und AIIRA während der Schwangerschaft“*). Abschnitt 4.6 wurde daher auf der Grundlage der QRD-Kommentare zum Text für Diovan bzw. die Substanzklasse über die Anwendung von ACE-Hemmern und AIIRA während der Schwangerschaft gestaltet.

Im Interesse der Lesbarkeit überarbeitete der CHMP diesen Abschnitt und einigte sich darauf, Angaben zum Thiazid zu ergänzen.

#### **Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen**

Der CHMP stimmte der Aufnahme der UAR „Nierenversagen“ zu, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Diovan aufgeführt ist. Auch die Aufnahme der „Synkope“ in Abschnitt 4.8 ist gerechtfertigt. Gemäß der „*Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*“ ordnete der CHMP die UAR „Synkope“ in die Häufigkeitskategorie „Nicht bekannt“ ein.

## **BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

In Erwägung nachstehender Gründe

- Geltungsbereich des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der vorgelegten Unterlagen sowie der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses bewertet.

empfahl der CHMP die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Diovan Comp und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I), für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind.

### **ANHANG III**

#### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg/25 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 320 mg/12,5 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 320 mg/25 mg Filmtabletten

[Siehe Annex I - ist national auszufüllen]

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.  
Jede Tablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.  
Jede Tablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.  
Jede Tablette enthält 320 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.  
Jede Tablette enthält 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.  
[ist national auszufüllen]

## 3. DARREICHUNGSFORM

[ist national zu vervollständigen]

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

Die fixe Kombination Diovan Comp ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Filmtablette Diovan Comp X mg/Y mg pro Tag. Eine Doseinstellung mit den Einzelsubstanzen wird empfohlen. In jedem Fall sollte eine Titration zur nächst höheren Dosis mit den Einzelsubstanzen erfolgen, um das Risiko einer Hypotonie bzw. von anderen Nebenwirkungen zu verringern.

Wenn klinisch vertretbar, kann bei Patienten, deren Blutdruck unter einer Valsartan- oder Hydrochlorothiazidmonotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf diese fixe Kombination in Erwägung gezogen werden, sofern die Empfehlung zur Dosiserhöhung mit den Einzelsubstanzen befolgt wird.

Die klinische Wirkung von Diovan Comp sollte nach Behandlungsbeginn überprüft werden. Falls der Blutdruck nicht kontrolliert ist, kann die Dosis durch Erhöhung einer der beiden Komponenten bis zu einer maximalen Dosis von Diovan Comp 320 mg/25 mg erhöht werden.

Eine antihypertensive Wirkung wird im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen erreicht.

Bei den meisten Patienten werden maximale Effekte innerhalb von 4 Wochen erreicht. Bei einigen Patienten kann jedoch eine Behandlung von 4-8 Wochen erforderlich sein. Dies sollte während der Doseinstellung in Betracht gezogen werden.

Wenn nach 8 Wochen Behandlung kein relevanter zusätzlicher Effekt mit Diovan Comp 320 mg/25 mg beobachtet wurde, sollte eine Therapie mit einem zusätzlichen oder einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

Diovan Comp kann mit oder ohne eine Mahlzeit gegeben und sollte mit Wasser eingenommen werden.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen des Hydrochlorothiazidanteils ist Diovan Comp bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

##### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ohne Cholestase sollte die Dosis 80 mg Valsartan pro Tag nicht übersteigen. (siehe Abschnitt 4.4). Diovan Comp ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

##### *Ältere Patienten*

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Kinder und Jugendliche*

Diovan Comp 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 Valsartan, Hydrochlorothiazid, andere von Sulfonamiden abgeleitete Substanzen oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose und Cholestase.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min), Anurie.
- Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie und symptomatische Hyperurikämie.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Änderungen der Serumelektrolyte

##### *Valsartan*

Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder anderen Wirkstoffen, die die Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), wird nicht empfohlen. Auf eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels ist zu achten.

##### *Hydrochlorothiazid*

Während der Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, wurden Hypokaliämien beobachtet. Eine häufige Kontrolle der Serumkaliumspiegel wird empfohlen. Die Behandlung mit Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann mit dem Auftreten einer Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose verbunden sein. Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhöhen die renale Ausscheidung von Magnesium; dies kann zu einer

Hypomagnesiämie führen. Die Ausscheidung von Calcium wird durch Thiazid-Diuretika vermindert; dies kann zu Hypercalcämie führen.

Wie bei allen Patienten, die eine Diuretikatherapie erhalten, wird in angemessenen Abständen eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte empfohlen.

#### Patienten mit Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten, die Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, erhalten, sollte auf klinische Anzeichen von Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt geachtet werden.

Bei Patienten mit schwerem Natriummangel und/oder Volumenmangel (z. B. bei hochdosierter Gabe eines Diuretikums) kann in seltenen Fällen nach Beginn der Behandlung mit Diovan Comp eine symptomatische Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Diovan Comp auszugleichen.

#### Patienten mit schwerer, chronischer Herzinsuffizienz oder anderen Zuständen mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems 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 mit akutem Nierenversagen. Es liegen keine Therapieerfahrungen mit Diovan Comp bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz vor.

Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es auch unter Diovan Comp infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei diesen Patienten kommen kann. Diovan Comp sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

#### Nierenarterienstenose

Diovan Comp sollte bei Patienten mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere nicht zur Behandlung der Hypertonie angewendet werden, weil sich die Blutharnstoff- und Serum-kreatinin-Werte bei diesen Patienten erhöhen können.

#### Primärer Hyperaldosteronismus

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

#### Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe, obstruktive Kardiomyopathie

Wie bei allen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie besondere Vorsicht angebracht.

#### Nierenfunktionsstörungen

Bei einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 30$  ml/min ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verabreichung von Diovan Comp an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine regelmäßige Überwachung der Kalium-, Kreatinin- und Harnsäure-Spiegel im Serum empfohlen.

#### Nierentransplantation

Es liegen gegenwärtig keine Erfahrungen zur sicheren Anwendung von Diovan Comp bei Patienten vor, die sich vor Kurzem einer Nierentransplantation unterzogen haben.

#### Leberinsuffizienz

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

#### Systemischer Lupus erythematodes

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können einen systemischen Lupus erythematodes verschlechtern oder auslösen.

### Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die Glukosetoleranz verändern und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure führen. Bei Diabetikern kann eine Dosisanpassung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel erforderlich sein.

Thiazide können die Calciumausscheidung über den Harn reduzieren und so eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumcalciums bewirken, ohne dass eine Erkrankung des Calciummetabolismus vorliegt. Eine ausgeprägte Hypercalcämie kann ein Hinweis auf einen zugrunde liegenden Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Durchführung eines Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden.

### Photosensibilität

Unter Thiazid-Diuretika wurde über Fälle von Lichtempfindlichkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

### 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).

### Allgemeines

Bei Patienten, die bereits gegenüber anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Überempfindlichkeitsreaktionen gezeigt haben, ist Vorsicht geboten.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Hydrochlorothiazid sind bei Patienten mit Allergien oder Asthma wahrscheinlicher.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wechselwirkungen mit Valsartan und Hydrochlorothiazid

#### *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 und Thiaziden, einschließlich Hydrochlorothiazid, 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 sorgfältige Überwachung der Serum-lithium-Konzentration empfohlen.

#### *Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit Anderen Antihypertensiva*

Diovan Comp kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z. B. ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten).

#### *Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)*

Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika, die jedoch nicht so ausgeprägt ist, um deren Anwendung auszuschließen.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Diovan Comp und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

#### Wechselwirkungen mit Valsartan

*Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für*

*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 Kontrolle des Plasma-Kaliumspiegels empfohlen.

*Keine Wechselwirkungen*

In Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen von Valsartan wurden keine klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen mit den folgenden mit Valsartan angewendeten Substanzen gefunden: Cimetidin, Warfarin, Furosemid, Digoxin, Atenolol, Indomethacin, Hydrochlorothiazid, Amlodipin und Glibenclamid. Digoxin und Indomethacin können mit der Hydrochlorothiazid-Komponente von Diovan Comp in Wechselwirkung treten (siehe „Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid“).

#### Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid

*Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung mit*

*Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. kaliuretische Diuretika, Kortikosteroide, Laxanzien, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylate)*

Wenn diese Arzneimittel zusammen mit der Hydrochlorothiazid-Valsartan-Kombination verschrieben werden sollen, wird die Kontrolle der Plasma-kalium-Spiegel empfohlen. Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids auf das Serumkalium verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

*Arzneimittel, die Torsades de Pointes auslösen können*

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Ketanserlin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin intravenös (i.v.)).

Wegen des Risikos einer Hypokalämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die Torsades de Pointes auslösen können.

*Digitalis-Glykoside*

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

*Calciumsalze und Vitamin D*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Calciumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-calcium-Spiegels kommen.

*Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)*

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

Wegen des Risikos einer Laktatazidose, die wegen einer durch Hydrochlorothiazid verursachten Nierenfunktionsstörung auftreten kann, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Beta-Blocker und Diazoxid*

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.

#### *Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)*

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serumharnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

#### *Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)*

Anticholinergika können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen.

#### *Amantadin*

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

#### *Colestyramin und Colestipolharze*

Die Resorption von Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen gestört.

#### *Zytotoxische Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)*

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

#### *Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)*

Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

#### *Ciclosporin*

Durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.

#### *Alkohol, Anästhetika und Sedativa*

Es kann eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie auftreten.

#### *Methyldopa*

Bei gleichzeitiger Gabe von Methyldopa und Hydrochlorothiazid wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.

#### *Carbamazepin*

Patienten, die Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Carbamazepin erhalten, können eine Hyponatriämie entwickeln. Diese Patienten sind auf die Möglichkeit einer Hyponatriämie hinzuweisen und sollten entsprechend überwacht werden.

#### *Jodhaltige Kontrastmittel*

Im Falle eines durch Diuretika ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

#### Valsartan

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 Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (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). 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 auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Hydrochlorothiazid

Es gibt wenig Erfahrungen über die Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimesters. Studien an Tieren sind unzureichend. Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters den Blutfluss zwischen Fötus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenie verursachen.

### Stillzeit

Es gibt keine Informationen über die Anwendung von Valsartan während der Stillzeit.

Hydrochlorothiazid geht in die menschliche Milch über. Deshalb wird die Anwendung von Diovan Comp während der Stillzeit nicht empfohlen. Es sind alternative Behandlungen mit einem hinreichend bekannten Sicherheitsprofil während der Stillzeit vorzuziehen, insbesondere beim Stillen eines Neu- oder Frühgeborenen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Diovan Comp 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



Unerwünschte Wirkungen aus klinischen Studien und Laborbefunde, die unter Valsartan plus Hydrochlorothiazid häufiger als unter Plazebo auftraten, sowie Einzelfallberichte nach Markteinführung sind nachfolgend nach Organsystemklassen geordnet aufgeführt. Unerwünschte Wirkungen, von denen bekannt ist, dass sie mit den Einzelsubstanzen auftreten können, aber in klinischen Studien nicht aufgetreten sind, können auch während der Behandlung mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid auftreten.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Valsartan/Hydrochlorothiazid

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Gelegentlich Dehydration

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr selten Schwindel

Gelegentlich Parästhesie

Nicht bekannt Synkope

**Augenerkrankungen**

Gelegentlich Verschwommenes Sehen

**Erkrankungen des Ohrs und des**

**Labyrinths**

Gelegentlich Tinnitus

**Gefäßerkrankungen**

Gelegentlich Hypotonie

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Gelegentlich Husten

Nicht bekannt Nicht kardiale Lungenödeme

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr selten Diarrhö

**Skellettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

Gelegentlich Myalgie

Sehr selten Arthralgie

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Nicht bekannt Nierenfunktionsstörungen

**Allgemeine Erkrankungen**

Gelegentlich Ermüdungserscheinungen

**Untersuchungen**

Nicht bekannt Erhöhung der Spiegel von Harnsäure, Bilirubin und Kreatinin im Serum, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Erhöhung des Blutharnstoff-Stickstoffs, Neutropenie

Zusätzliche Informationen zu den Einzelbestandteilen

Unerwünschte Ereignisse, die bereits für eine der Einzelsubstanzen berichtet wurden, können auch mögliche Nebenwirkungen von Diovan Comp sein, auch wenn sie in klinischen Studien oder nach Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Valsartan

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Nicht bekannt Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Thrombozytopenie

**Erkrankungen des Immunsystems**

Nicht bekannt

Andere Überempfindlichkeits- bzw. allergische Reaktionen, einschließlich Serumkrankheit

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Nicht bekannt

Anstieg des Serumkaliumspiegels

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

Gelegentlich

Vertigo

**Gefäßerkrankungen**

Nicht bekannt

Vaskulitis

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Gelegentlich

Abdominale Schmerzen

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Nicht bekannt

Erhöhung der Leberfunktionswerte

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Nicht bekannt

Angioödem, Hautausschlag, Pruritus

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Nicht bekannt

Nierenversagen

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen unter *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid wird seit vielen Jahren sehr häufig und oft in höheren Dosen als der in Diovan Comp. verordnet. Die nachfolgenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Patienten berichtet, die Thiazid-Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, als Monotherapie erhielten:

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Selten

Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura

Sehr selten

Agranulozytose, Leukopenie, hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression

**Erkrankungen des Immunsystems**

Sehr selten

Überempfindlichkeitsreaktionen

**Psychiatrische Erkrankungen**

Selten

Depression, Schlafstörungen

**Erkrankungen des Nervensystems**

Selten

Kopfschmerzen

**Herzerkrankungen**

Selten

Herzrhythmusstörungen

**Gefäßerkrankungen**

Häufig

Orthostatische Hypotonie

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Sehr selten

Atemnot, einschließlich Pneumonitis und Lungenödeme

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig

Appetitverlust, leichte Übelkeit und Erbrechen

Selten

Verstopfung, gastrointestinale Beschwerden

Sehr selten

Pankreatitis

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Selten

Intrahepatische Cholestase oder Gelbsucht

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig

Urtikaria und andere Formen von Hautausschlag

Selten

Photosensibilisierung

Sehr selten

Nekrotisierende Vaskulitis und toxische epidermale Nekrolyse, Reaktionen ähnlich einem kutanen Lupus erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Häufig

Impotenz

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Eine Überdosierung mit Valsartan kann eventuell eine ausgeprägte Hypotonie verursachen, die unter Umständen zu Bewusstseinsbeeinträchtigung, Kreislaufkollaps und/oder -schock führen kann. Darüber hinaus können die folgenden Anzeichen und Symptome aufgrund einer Überdosierung mit der Hydrochlorothiazid-Komponente auftreten: Übelkeit, Somnolenz, Volumenmangel und Elektrolytstörungen, die mit Herzrhythmusstörungen und Muskelkrämpfen verbunden sind.

### 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.

Valsartan kann aufgrund seiner starken Plasmabindung nicht durch Hämodialyse eliminiert werden, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse entfernt werden kann.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Diuretika, Valsartan und Diuretika; ATC-Code: C09D A03.

#### Valsartan/Hydrochlorothiazid

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) im Vergleich zu 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) bzw. 25 mg (6,8/5,7 mmHg) Hydrochlorothiazid beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Reduktion  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (60%) signifikant höher als unter 12,5 mg (25%) bzw. 25 mg (27%) Hydrochlorothiazid.

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 80 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) im Vergleich zu 80 mg (3,9/5,1 mmHg) bzw. 160 mg Valsartan (6,5/6,2 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Reduktion  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (51%) signifikant höher als unter 80 mg (36%) bzw. 160 mg (37%) Hydrochlorothiazid.

In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/diastolische Blutdrucksenkung mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und zu 12,5 mg Hydrochlorothiazid (7,3/7,2 mmHg) bzw. 80 mg Valsartan (8,8/8,6 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64%) signifikant höher als unter Placebo (29%) und Hydrochlorothiazid (41%).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere

mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) im Vergleich zu 25 mg Hydrochlorothiazid (5,6/2,1 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (Blutdruck < 140/90 mmHg oder Reduktion des systolischen Blutdrucks um  $\geq 20$  mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50%) signifikant höher als unter 25 mg Hydrochlorothiazid (25%).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit beiden Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) im Vergleich zu 160 mg Valsartan (8,7/8,8 mmHg) beobachtet. Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 160/25 mg und 160/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (68%) und 160/12,5 mg (62%) signifikant höher als unter 160 mg Valsartan (49%).

In einer randomisierten, doppel-blinden, plazebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/disatolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) und 25 mg (12,7/9,3 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (81%) bzw. 160/12,5 mg (76%) signifikant höher als unter Placebo (29%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (41%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (54%) und 160 mg Valsartan (59%).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) im Vergleich zu 25 mg Hydrochlorothiazid (5,6/2,1 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (Blutdruck < 140/90 mmHg oder Reduktion des systolischen Blutdrucks um  $\geq 20$  mmHg bzw. des diastolischen Blutdrucks um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50%) signifikant höher als unter 25 mg Hydrochlorothiazid (25%).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 160 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks sowohl mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) wie auch mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) im Vergleich zu 160 mg Valsartan (8,7/8,8 mmHg) beobachtet. Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 160/25 mg und 160/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (68%) und 160/12,5 mg (62%) signifikant höher als unter 160 mg Valsartan (49%).

In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/disatolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) und 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (1,9/4,1 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) und 25 mg (12,7/9,3 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 160 mg Valsartan (12,1/9,4 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der

Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 160/25 mg (81%) bzw. 160/12,5 mg (76%) signifikant höher als unter Placebo (29%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (41%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (54%) und 160 mg Valsartan (59%).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 320 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks sowohl mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) wie auch mit der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) im Vergleich zu 320 mg Valsartan (6,1/5,8 mmHg) beobachtet.

Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 320/25 mg und 320/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (75%) und 320/12,5 mg (69%) signifikant höher als unter 320 mg Valsartan (53%).

In einer randomisierten, doppel-blinden, plazebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit den jeweiligen Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/disatolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) und 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) im Vergleich zu Placebo (7,0/5,9 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg) und 25 mg (14,5/10,8 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 320 mg Valsartan (13,7/11,3 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (85%) bzw. 320/12,5 mg (83%) signifikant höher als unter Placebo (45%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (60%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (66%) und 320 mg Valsartan (69%).

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie an Patienten, die mit 320 mg Valsartan alleine nicht ausreichend behandelbar waren, wurde eine signifikant größere mittlere Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks mit beiden Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) und Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) im Vergleich zu 320 mg Valsartan (6,1/5,8 mmHg) beobachtet. Der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Dosierungen 320/25 mg und 320/12,5 mg war statistisch ebenfalls signifikant. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (75%) und 320/12,5 mg (69%) signifikant höher als unter 320 mg Valsartan (53%).

In einer randomisierten, doppel-blinden, plazebokontrollierten Studie im multifaktoriellen Design wurden mehrere Dosiskombinationen von Valsartan/Hydrochlorothiazid mit ihren Einzelkomponenten verglichen. Es wurde eine signifikant größere mittlere systolische/disatolische Blutdrucksenkung mit den Kombinationen Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) und 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) im Vergleich zu Placebo (7,0/5,9 mmHg) und den jeweiligen Monotherapien, also 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg) und 25 mg (14,5/10,8 mmHg) Hydrochlorothiazid bzw. 320 mg Valsartan (13,7/11,3 mmHg) beobachtet. Darüber hinaus war der Anteil der Responder (diastolischer Blutdruck <90 mmHg oder Senkung um  $\geq 10$  mmHg) unter Valsartan/Hydrochlorothiazid 320/25 mg (85%) bzw. 320/12,5 mg (83%) signifikant höher als unter Placebo (45%) bzw. den jeweiligen Monotherapien mit 12,5 mg (60%) bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid (66%) und 320 mg Valsartan (69%).

In kontrollierten Studien mit Valsartan + Hydrochlorothiazid wurden dosisabhängig ein Absinken der Kaliumspiegel beobachtet. Erniedrigte Serumkaliumspiegel traten häufiger bei Patienten auf, die 25 mg Hydrochlorothiazid erhielten, als bei Patienten, die 12,5 mg Hydrochlorothiazid erhielten. In kontrollierten Studien mit Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde der kaliumsenkende Effekt von Hydrochlorothiazid durch die kaliumsparende Wirkung von Valsartan ausgeglichen.

Positive Effekte von Valsartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität wurde bisher nicht untersucht. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Hydrochlorothiazid das Risiko kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität reduziert.

### Valsartan

Valsartan ist ein oral wirksamer und spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist. Valsartan besitzt eine selektive Wirkung auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Subtyp, der für die bekannten Effekte von Angiotensin II verantwortlich ist. Die erhöhten Plasmaspiegel von Angiotensin II infolge der AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade mit Valsartan stimulieren möglicherweise den nicht blockierten AT<sub>2</sub>-Rezeptor, der die Wirkung des AT<sub>1</sub>-Rezeptors auszugleichen scheint. Valsartan übt keinerlei partielle agonistische Wirkung auf den AT<sub>1</sub>-Rezeptor aus. Seine Affinität für den AT<sub>1</sub>-Rezeptor ist ungefähr 20.000fach stärker als die für den AT<sub>2</sub>-Rezeptor. Valsartan hat keine Wirkung auf andere Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle mit bekannter Bedeutung für die kardiovaskuläre Regulation.

Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut. Da es keinen Effekt auf ACE hat und die Wirkung von Bradykinin bzw. Substanz P nicht verstärkt, ist für Angiotensin-II-Antagonisten mit Husten nicht zu rechnen. 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 ( $p < 0,05$ ).

Die Gabe von Valsartan 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 bis 6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Bei wiederholter Gabe wird die maximale Senkung des Blutdrucks mit jeder Dosis im Allgemeinen innerhalb von 2 bis 4 Wochen erreicht und bleibt während der Langzeittherapie erhalten. 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/einmal täglich) im Vergleich zu 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 30 Wochen lang 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.

### Hydrochlorothiazid

Der hauptsächliche Wirkort von Thiazid-Diuretika ist der frühdistale Tubulus. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Nierenrinde ein Rezeptor mit hoher Affinität befindet, der die primäre Bindungsstelle und den Wirkort von Thiazid-Diuretika, die den  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Transport im frühdistalen Tubulus hemmen, darstellt. Die Wirkung der Thiazide erfolgt durch eine Hemmung des  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Symports. Möglicherweise erfolgt durch eine kompetitive Besetzung der  $\text{Cl}^-$ -Bindungsstelle eine Beeinflussung der Elektrolyt-Reabsorption. Direkt kommt es dadurch zu einer Zunahme der Ausscheidung von Natrium und Chlorid in etwa äquivalenten Mengen, indirekt kommt es zu einer Reduzierung des Plasmavolumens und nachfolgend zu einer Zunahme der Plasma-renin-Aktivität, einer Zunahme der Aldosteronsekretion, einer verstärkten Ausscheidung von Kalium und einer verminderten Serum-kalium-Konzentration. Die Renin-Aldosteron-Verknüpfung ist durch Angiotensin II vermittelt, sodass bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid und Valsartan der Kaliumverlust weniger ausgeprägt ist als bei einer Monotherapie mit Hydrochlorothiazid.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Valsartan/Hydrochlorothiazid

Die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid wird bei gleichzeitiger Gabe mit Valsartan um ca. 30% reduziert. Die Kinetik von Valsartan wird bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid nicht nennenswert beeinflusst. Diese beobachtete Interaktion hat keinen Einfluss auf die gemeinsame Anwendung von Valsartan und Hydrochlorothiazid, weil in kontrollierten klinischen Studien eine deutliche blutdrucksenkende Wirkung gezeigt wurde, die größer ist als jene der Einzelsubstanzen oder nach Placebo-Gabe.

### Valsartan

#### *Resorption*

Nach oraler Einnahme von Valsartan alleine werden die Spitzenkonzentrationen von Valsartan im Plasma in 2 bis 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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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 von Valsartan nach intravenöser Verabreichung beträgt im Steady-State 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 über den Urin (etwa 13% der Dosis), vorwiegend in unveränderter Form, ausgeschieden. Nach intravenöser Verabreichung beträgt die Plasma-Clearance von Valsartan ungefähr 2 l/h und die renale Clearance 0,62 l/h (etwa 30% der Gesamt-Clearance). Die Halbwertszeit von Valsartan beträgt 6 Stunden.

### Hydrochlorothiazid

#### *Resorption*

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid schnell resorbiert ( $t_{\max}$  ca. 2 Stunden), wobei die Resorptionscharakteristika unabhängig von der Darreichungsform (Suspension oder Tabletten) sind. Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60-80% nach oraler Gabe. Es gibt Berichte, dass im Vergleich zum nüchternen Zustand die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung die systemische Verfügbarkeit von Hydrochlorothiazid sowohl erhöhen als auch verringern kann. Diese Einflüsse sind gering und haben wenig klinische Bedeutung. Innerhalb des therapeutischen Bereichs ist die Zunahme der mittleren AUC linear und dosisproportional. Die Kinetik von Hydrochlorothiazid ändert sich bei wiederholter Gabe nicht, und bei einmal täglicher Gabe ist die Akkumulation minimal.

#### *Verteilung*

Die Verteilungs- und Eliminationskinetik wurde im Allgemeinen als biexponentielle Funktion beschrieben. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 4 bis 8 l/kg.

Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist an Serumproteine gebunden (40–70%), hauptsächlich an Albumin. Hydrochlorothiazid akkumuliert auch ungefähr 1,8-fach in Erythrozyten im Vergleich zum Plasmaspiegel.

#### *Elimination*

Über 95% der resorbierten Hydrochlorothiazid-Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Die terminale Halbwertszeit beträgt 6 bis 15 Stunden.

#### *Spezielle Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten*

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

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

##### *Nierenfunktionsstörungen*

Bei der empfohlenen Dosierung von Diovan Comp ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 70 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich.

Für Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) bzw. unter Dialyse liegen keine Erfahrungen mit Diovan Comp vor. Da Valsartan stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Elimination durch Dialyse nicht zu erwarten, wohingegen Hydrochlorothiazid durch Dialyse eliminiert werden kann.

Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Wie für eine Substanz, die nahezu ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird, zu erwarten, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Leberfunktionsstörungen*

In einer pharmakokinetischen Studie an Patienten mit leichter ( $n = 6$ ) bis mäßiger ( $n = 5$ ) Leberfunktionsstörung war die Exposition gegenüber Valsartan im Vergleich zu gesunden Probanden ca. 2-fach erhöht.

Zur Anwendung von Valsartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.3). Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**



Die potenzielle Toxizität der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde an Ratten und Krallenaffen in bis zu sechs Monate dauernden Studien nach oraler Applikation geprüft. Es ergaben sich keine Befunde, die eine Anwendung in therapeutischen Dosen beim Menschen ausschließen.

Die bei den Untersuchungen zur chronischen Toxizität durch die Kombination hervorgerufenen Veränderungen dürften vor allem durch die Valsartan-Komponente ausgelöst worden sein. Das toxikologische Zielorgan war die Niere, wobei Krallenaffen empfindlicher reagierten als Ratten. Die Kombination verursachte, vermutlich über Veränderungen der renalen Hämodynamik, Nierenschäden (Nephropathien mit tubulärer Basophilie, Erhöhungen des Plasmaharnstoffs, des Plasmakreatinins und des Serumkaliums, Zunahme des Urinvolumens und der Elektrolyte im Urin, bei Ratten ab 30 mg/kg/Tag Valsartan + 9 mg/kg/Tag Hydrochlorothiazid, bei Krallenaffen ab 10 + 3 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- bis 3,5fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis. Die bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,3- bis 1,2fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Hohe Dosierungen der Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid verursachten eine Abnahme der roten Blutzell-Parameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, bei Ratten ab 100 + 31 mg/kg/Tag; bei Krallenaffen ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Diese bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 3,0- bis 12fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis. Die bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- bis 3,5fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Bei Krallenaffen kam es zu Schäden der Magenschleimhaut (ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Die Kombination rief ferner eine Hyperplasie der afferenten Arteriolen in der Niere hervor (bei Ratten bei 600 + 188 mg/kg/Tag; bei Krallenaffen ab 30 + 9 mg/kg/Tag). Diese bei Krallenaffen verwendeten Dosen entsprechen dem 0,9- und 3,5fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis. Die bei Ratten verwendeten Dosen entsprechen dem 18- bzw. 73fachen der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) von Valsartan und Hydrochlorothiazid auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis (unter der Annahme einer oralen Dosis von 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag bei einem 60 kg schweren Patienten).

Die oben erwähnten Effekte scheinen durch die pharmakologischen Wirkungen hoher Dosierungen von Valsartan (Blockade der durch Angiotensin II induzierten Hemmung der Reninfreisetzung mit Stimulation der reninproduzierenden Zellen) hervorgerufen zu werden und treten auch bei ACE-Hemmern auf. Für die Anwendung therapeutischer Dosierungen von Valsartan beim Menschen scheinen diese Befunde keine Relevanz zu haben.

Die Kombination Valsartan/Hydrochlorothiazid wurde nicht auf Mutagenität, Chromosomenbrüche oder Kanzerogenität getestet, da es keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen den beiden Substanzen gibt. Jedoch wurden Valsartan und Hydrochlorothiazid einzeln diesbezüglich untersucht. Hierbei gab es keine Hinweise auf Mutagenität, Chromosomenbrüche oder Kanzerogenität.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6). Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus). Ähnliche Befunde wurden mit Valsartan/Hydrochlorothiazid bei Ratten und Kaninchen beobachtet. In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung (Segment II) mit Valsartan/Hydrochlorothiazid an Ratten und Kaninchen wurden keine Hinweise auf Teratogenität

gefunden. Es wurde jedoch eine toxische Wirkung auf den Fetus, die mit einer maternal toxischen Wirkung einherging, beobachtet.

## **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

und zugehörige Namen (siehe Annex I)

Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg /12,5 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg /12,5 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg /25 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 320 mg /12,5 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 320 mg /25 mg Filmtabletten  
Valsartan/Hydrochlorothiazid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 80 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.  
Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.  
Jede Filmtablette enthält 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.  
Jede Filmtablette enthält 320 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.  
Jede Filmtablette enthält 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid.

#### 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:

<b>9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE</b>
---------------------------------------

[ist national auszufüllen]

<b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b>
--

<b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
---

[Siehe Annex I - ist national auszufüllen]

<b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b>
--------------------------------

[ist national auszufüllen]

<b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
-------------------------------

Ch.-B.:

<b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b>
-------------------------------

[ist national auszufüllen]

<b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b>
--------------------------------------

[ist national auszufüllen]

<b>16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT</b>
---

[ist national auszufüllen]

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

Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 80 mg /12,5 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg /12,5 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 160 mg /25 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 320 mg /12,5 mg Filmtabletten  
Diovan Comp und zugehörige Namen (siehe Annex I) 320 mg /25 mg Filmtabletten  
Valsartan/Hydrochlorothiazid

**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

<b>Diovan Comp</b> und zugehörige Namen (siehe Annex I) <b>80 mg /12,5 mg Filmtabletten</b>
<b>Diovan Comp</b> und zugehörige Namen (siehe Annex I) <b>160 mg /12,5 mg Filmtabletten</b>
<b>Diovan Comp</b> und zugehörige Namen (siehe Annex I) <b>160 mg /25 mg Filmtabletten</b>
<b>Diovan Comp</b> und zugehörige Namen (siehe Annex I) <b>320 mg /12,5 mg Filmtabletten</b>
<b>Diovan Comp</b> und zugehörige Namen (siehe Annex I) <b>320 mg /25 mg Filmtabletten</b>

[Siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Valsartan/Hydrochlorothiazid

**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 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 Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie 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 Comp und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Diovan Comp beachten?
3. Wie ist Diovan Comp einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Diovan Comp aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### 1. WAS IST DIOVAN COMP UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Diovan Comp enthält zwei Wirkstoffe: Valsartan und Hydrochlorothiazid. Beide Substanzen helfen, einen hohen Blutdruck (Hypertonie) zu kontrollieren.

- **Valsartan** 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. Valsartan wirkt durch eine Blockade der Wirkung von Angiotensin II. Dadurch werden die Blutgefäße erweitert und der Blutdruck gesenkt.
- **Hydrochlorothiazid** gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thiazid-Diuretika bezeichnet werden (auch bekannt als „Wassertabletten“ oder harntreibende Mittel). Hydrochlorothiazid vergrößert die ausgeschiedene Urinmenge, wodurch ebenfalls der Blutdruck sinkt.

Diovan Comp wird zur Behandlung des hohen Blutdrucks angewendet, wenn dieser durch eine einzelne Substanz nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.

Ein hoher Blutdruck vergrößert die Belastung für Herz und Arterien. Unbehandelt 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 COMP BEACHTEN?



**Diovan Comp darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Valsartan, Hydrochlorothiazid, Sulfonamid-Derivate (Substanzen mit ähnlicher chemischer Struktur wie Hydrochlorothiazid) oder einen der sonstigen Bestandteile von Diovan Comp sind.
- wenn Sie seit **über 3 Monaten schwanger** sind. (Diovan comp wird auch während der Frühschwangerschaft nicht empfohlen – siehe Abschnitt Schwangerschaft).
- wenn Sie eine **schwere** Lebererkrankung haben.
- wenn Sie eine **schwere** Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie kein Wasser lassen können.
- wenn Sie mittels künstlicher Niere (Dialyse) behandelt werden.
- wenn trotz Behandlung Ihre Kalium- oder Natriumwerte im Blut zu niedrig und/oder Ihre Calciumwerte im Blut zu hoch sind.
- wenn Sie an Gicht leiden.

**Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt.**

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diovan Comp ist erforderlich,**

- wenn Sie kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder sonstige Arzneimittel (z. B. Heparin) anwenden, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Es kann dann für Ihren Arzt notwendig sein, die Kaliumwerte in Ihrem Blut regelmäßig zu kontrollieren.
- wenn der Kaliumspiegel in Ihrem Blut niedrig ist.
- wenn Sie an Durchfall oder schwerem Erbrechen leiden.
- wenn Sie harntreibende Mittel (Diuretika) in hoher Dosierung einnehmen.
- wenn Sie eine schwere Herzkrankheit haben.
- wenn Sie an einer Verengung der Nierenarterie leiden.
- wenn Sie vor Kurzem eine Nierentransplantation hatten.
- wenn Sie an Hyperaldosteronismus leiden. Das ist eine Krankheit, bei der die Nebennieren zu große Mengen des Hormons Aldosteron produzieren. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, wird die Anwendung von Diovan Comp nicht empfohlen.
- wenn Sie eine Leber- oder Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie Fieber, Hautausschlag und Gelenkschmerzen haben. Diese Beschwerden können Zeichen einer Autoimmunkrankheit sein, die als systemischer Lupus erythematodes (SLE) bezeichnet wird.
- wenn Sie Diabetiker sind, Gicht haben, Ihre Cholesterin- oder Fettwerte im Blut hoch sind.
- wenn bei Ihnen in der Vergangenheit nach Anwendung anderer Blutdrucksenker aus der Klasse der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten allergische Reaktionen aufgetreten sind oder wenn Sie an Allergien oder an Asthma leiden.
- da es die Empfindlichkeit der Haut gegenüber dem Sonnenlicht erhöhen kann.

Die Anwendung von Diovan Comp 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 Comp 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“).

**Bei Einnahme von Diovan Comp 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 Comp zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet wird. Es kann erforderlich werden, die Dosis zu ändern, andere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen oder in einigen Fällen die Anwendung eines Arzneimittels zu beenden. Dies trifft vor allem für die folgenden Arzneimittel zu:

- Lithium, ein Arzneimittel zur Behandlung einiger psychischer Erkrankungen
- Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Blut beeinflussen oder von diesem beeinflusst werden, wie z. B. Digoxin, ein Arzneimittel zur Regulierung des Herzrhythmus oder einige Arzneimittel gegen psychische Erkrankungen
- Arzneimittel, die den Kaliumgehalt in Ihrem Blut erhöhen könnten, wie z. B. Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel, Heparin
- Arzneimittel, die den Kaliumgehalt in Ihrem Blut erniedrigen könnten, wie z. B. Kortikosteroide oder manche Abführmittel
- Diuretika (harntreibende Mittel), Arzneimittel zur Behandlung der Gicht, wie Allopurinol, therapeutische Vitamin-D- und Calcium-Präparate, Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (Arzneimittel zum Einnehmen oder Insuline)
- andere Arzneimittel zur Senkung Ihres Blutdrucks, z. B. Beta-Blocker oder Methyldopa oder Arzneimittel, die die Blutgefäße verengen oder das Herz stimulieren, wie z. B. Noradrenalin oder Adrenalin
- Arzneimittel zur Anhebung des Blutzucker-Spiegels, wie z. B. Diazoxid
- Arzneimittel zur Krebsbehandlung, wie z. B. Methotrexat oder Cyclophosphamid
- Arzneimittel gegen Schmerzen
- Arzneimittel zur Behandlung einer Gelenkentzündung (Arthritis)
- muskelentspannende Arzneimittel, wie z. B. Tubocurarin
- Anticholinergika, wie z. B. Atropin oder Biperiden
- Amantadin (ein Arzneimittel zur Grippe-Vorbeugung)
- Colestyramin und Colestipol (Arzneimittel zur Senkung hoher Blutfettwerte)
- Ciclosporin, ein Arzneimittel zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation
- manche Antibiotika (Tetrazykline), Narkosemittel und Beruhigungsmittel
- Carbamazepin, ein Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie

### **Bei Einnahme von Diovan Comp zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sie können Diovan Comp mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Vermeiden Sie Alkohol, bis Sie mit Ihrem Arzt darüber gesprochen haben. Alkohol kann Ihren Blutdruck zusätzlich senken und/oder das Risiko für Schwindel und Ohnmachtsanfälle erhöhen.

### **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 Comp zu beenden, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, und stattdessen ein anderes Arzneimittel einzunehmen. Diovan Comp 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 Comp 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 ein Neu- oder Frühgeborenes 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 Diovan Comp reagieren. Wie viele andere Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks kann Diovan Comp in seltenen Fällen Schwindel verursachen und die Konzentrationsfähigkeit beeinflussen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Diovan Comp**

[ist national auszufüllen]

## **3. WIE IST DIOVAN COMP EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Diovan Comp 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 bemerken oft keine Anzeichen davon. Viele können sich völlig gesund fühlen. Das macht es umso wichtiger, dass Sie die Termine bei Ihrem Arzt einhalten, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, wie viele Tabletten Diovan Comp Sie einnehmen müssen. Abhängig von der Wirkung der Behandlung, kann Ihr Arzt eine höhere oder eine niedrigere Dosis verordnen.

- Die übliche Dosis von Diovan Comp beträgt 1 Tablette pro Tag.
- Ändern Sie die Dosis nicht und beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.
- Das Arzneimittel sollte jeden Tag zur selben Zeit, üblicherweise morgens, eingenommen werden.
- Sie können Diovan Comp mit oder ohne Nahrung einnehmen.
- Schlucken Sie die Tabletten mit einem Glas Wasser.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Diovan Comp 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 eingenommen haben, nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit Ihrem Arzt, Apotheker oder einem Krankenhaus auf.

### **Wenn Sie die Einnahme von Diovan Comp vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es jedoch schon fast Zeit ist, die nächste Dosis zu nehmen, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Diovan Comp abbrechen**

Das Abbrechen der Behandlung mit Diovan Comp kann dazu führen, dass sich Ihr Blutdruck 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 Ihren Arzt oder Apotheker.**

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Diovan Comp 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 Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und bedürfen einer unverzüglichen medizinischen Aufmerksamkeit:**

Sie sollten unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie Anzeichen eines Angioödems bemerken, wie:

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

**Andere Nebenwirkungen:**

*Gelegentlich*

- Husten
- Niedriger Blutdruck
- Benommenheit
- Austrocknung (mit Anzeichen wie Durst, trockener Mund und Zunge, unregelmäßiges Wasserlassen, dunkel gefärbter Urin, trockene Haut)
- Muskelschmerzen
- Müdigkeit
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl
- Verschwommenes Sehen
- Ohrgeräusche (z. B. Rauschen, Summen)

*Sehr selten*

- Schwindel
- Durchfall
- Gelenkschmerzen

*Häufigkeit nicht bekannt*

- Schwierigkeiten beim Atmen
- Stark herabgesetzte Urinmenge
- Niedriger Natrium-Spiegel im Blut (manchmal mit Übelkeit, Müdigkeit, Verwirrung, Krankheitsgefühl, Krämpfen)
- Niedriger Kalium-Spiegel im Blut (manchmal mit Muskelschwäche, Muskelkrämpfen, anormale Herzrhythmen)
- Niedriger Spiegel an weißen Blutkörperchen (mit Symptomen wie Fieber, Hautinfektionen, Halsschmerzen oder Geschwüren im Mund aufgrund Infektionen, Schwäche)
- Erhöhter Bilirubin-Spiegel im Blut (dies kann in schweren Fällen eine Gelbfärbung von Haut und Augen auslösen)
- Erhöhter Spiegel von Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin im Blut (dieser kann ein Hinweis auf eine gestörte Nierenfunktion sein)
- Erhöhter Harnsäure-Spiegel im Blut (dies kann in schweren Fällen eine Gicht auslösen)
- Synkope (Ohnmachtsanfall)

**Nebenwirkungen, die mit Valsartan oder Hydrochlorothiazid alleine berichtet wurden, aber mit Diovan Comp nicht beobachtet wurden:**

Valsartan

*Gelegentlich*

- Drehschwindel
- Bauchschmerzen

*Häufigkeit nicht bekannt*

- Hautausschlag mit oder ohne Juckreiz zusammen mit einem oder mehreren der folgenden Anzeichen und Symptome: Fieber, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, geschwollene Lymphknoten und/oder grippeähnliche Symptome
- Hautausschlag, purpurrote Flecken, Fieber, Juckreiz (Symptome einer Entzündung der Blutgefäße)
- Niedrige Anzahl an Blutplättchen (manchmal mit ungewöhnlichen Blutungen oder blauen Flecken)
- Hoher Kaliumspiegel im Blut (manchmal mit Muskelkrämpfen, ungewöhnlichem Herzrhythmus)
- Allergische Reaktionen (mit Symptomen wie Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwindel)
- Schwellung, hauptsächlich des Gesichts und des Rachens, Hautausschlag, Juckreiz
- Erhöhung von Leberwerten
- Absinken des Hämoglobin-Spiegels und des prozentualen Anteils der roten Blutkörperchen im Blut. Beides kann, in schweren Fällen, zu Blutarmut (Anämie) führen..
- Nierenversagen

Hydrochlorothiazid

*Häufig*

- Juckender Hautausschlag und andere Formen von Hautausschlag
- Verringerter Appetit
- Leichte Übelkeit und Erbrechen
- Schwäche, Ohnmachtsgefühl beim Aufstehen
- Impotenz

*Selten*

- Schwellung und Blasenbildung der Haut (wegen erhöhter Empfindlichkeit gegenüber dem Sonnenlicht)
- Verstopfung, Unwohlsein im Magen-Darmbereich, Lebererkrankungen (gelbe Haut oder Augen)
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Kopfschmerzen
- Schlafstörungen
- Traurige Stimmung (Depression)
- Niedrige Anzahl an Blutplättchen (manchmal mit Blutungen oder blauen Flecken unter der Haut)

*Sehr selten*

- Entzündung der Blutgefäße mit Symptomen wie Hautausschlag, purpurroten Flecken, Fieber
- Juckreiz oder gerötete Haut
- Blasenbildung auf Lippen, Augen oder Mund
- Abschuppen der Haut
- Fieber

- Ausschlag im Gesicht mit Gelenkschmerzen
- Muskelbeschwerden
- Fieber (Kutaner Lupus erythematoses)
- Starke Schmerzen im Oberbauch, fehlende oder erniedrigte Anzahl verschiedener Blutzellen
- Schwere allergische Reaktionen
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Infektion der Lunge, Atemlosigkeit

**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 Comp AUFZUBEWAHREN?**

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- [Lagerbedingungen-ist national auszufüllen]
- Verwenden Sie keine Packung, die Beschädigungen aufweist oder wenn Sie den Verdacht haben, dass es sich um eine Produktfälschung handelt.
- Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder 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 Comp enthält**

[ist national auszufüllen]

### **Wie Diovan Comp aussieht und Inhalt der Packung**

[ist national auszufüllen]

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

[Siehe Annex I - ist national auszufüllen]

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

[ist national auszufüllen]

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/YYYY}.**

[ist national auszufüllen]