

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN, ART DER
ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL,
DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 40 mg Filmtabletten	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 80 mg Filmtabletten	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 80 mg Filmtabletten	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 160 mg Filmtabletten	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 160 mg Filmtabletten	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Diovan 320 mg Filmtabletten	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 A-1020 Wien (Tel: + 43-1-8665 70)	Angiosan 320 mg Filmtabletten	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde (Tel: +32-2-246 16 11)	Diovane 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Zypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Zypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Zypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Zypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Tschechien	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Tschechien	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Estland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Finnland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Novartis Pharma S.A.S. 2 and 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON (Tel: +33-1-5547 60 00)	Tareg 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg protect	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg forte	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Cordinate 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg (Tel: +49-911-273-0)	Provas 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens (Tel: +30-210-281 17 12)	Dalzad 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest (Tel: +36-1-457 65 00)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø Denmark (Tel: +45-39-16 84 00)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Tareg 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (Tel: + 39-02-96542214)	Rixil 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Lettland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Lettland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Lettland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Lettland	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 80 mg plèvele dengtos tabletès	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 160 mg plèvele dengtos tabletès	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland (Tel: + 358-9-6133 22 11)	Diovan 320 mg plèvele dengtos tabletès	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 40	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6800 LZ Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 80	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 160	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Novartis Pharma B.V. Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem (Tel: + 31-26-378 21 00)	Diovan 320	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Norwegen	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Norwegen	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Norwegen	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Norwegen	Novartis Norge AS Brynsalléen 4 Postboks 237 Økern NO-0510 Oslo (Tel: +47-2305 20 00)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</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 (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Laboratório Normal-Produtos Farmacêuticos, Lda Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Tareg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra (Tel: +351 21 000 86 00)	Diovan	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg, film coated tablets	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg, film coated tablets	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg, film coated tablets	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Slovakei	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Slovakei	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Slovakei	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Slovakei	NOVARTIS s.r.o. Pharma Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czech Republic (Tel +420-2-2577 51 11)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 40 mg filmisko obložene tablete	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 80 mg filmisko obložene tablete	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 160 mg filmisko obložene tablete	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany (Tel: +49-911-273-0)	Diovan 320 mg filmisko obložene tablete	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten Cardio 40 mg comprimidos recubiertos con película	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 80 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 160 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Diován 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Kalpress 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona (Tel: +34-93-306 42 00)	Miten 320 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Diovan	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Angiosan	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B P.O. Box 1150 SE-183 11 Täby (Tel: + 46-8-732 32 00)	Valsartan Novartis	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 40 mg	40 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 80 mg	80 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 160 mg	160 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR (Tel: +44-1276-69 22 55)	Diovan 320 mg	320 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen

ANHANG II

ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

[Siehe Annex I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

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

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

Herzinsuffizienz

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

Hypertonie

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

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

Herzinsuffizienz

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

Hypertonie

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

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

Herzinsuffizienz

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

Hypertonie

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

Zur Nachbehandlung eines Herzinfarkts kann Valsartan zusammen mit anderen Arzneistoffen wie z. B. Thrombolytika, Acetylsalicylsäure, Beta-Blockern, Statinen und Diuretika angewendet werden. Die Kombination mit ACE-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei der Untersuchung von Patienten nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion durchgeführt werden.

Herzinsuffizienz

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

Valsartan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung mit einem ACE-Hemmer und einem Beta-Blocker wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Hypertonie

Die empfohlene Dosierung beträgt 80 mg Valsartan einmal täglich. Eine antihypertensive Wirkung wird im Wesentlichen innerhalb von 2 Wochen erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt

wird nach 4 Wochen beobachtet. Bei einigen Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wurde, kann die Dosis auf 160 mg erhöht werden, maximal jedoch auf 320 mg. Diovan kann auch zusammen mit anderen Antihypertensiva gegeben werden. Die zusätzliche Gabe eines Diuretikums wie Hydrochlorothiazid senkt den Blutdruck bei diesen Patienten noch stärker.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

Valsartan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung mit einem ACE-Hemmer und einem Beta-Blocker wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Hypertonie

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

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

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

Zur Nachbehandlung eines Herzinfarkts kann Valsartan zusammen mit anderen Arzneimitteln wie z. B. Thrombolytika, Acetylsalicylsäure, Beta-Blocker, Statine und Diuretika angewendet werden. Die Kombination mit ACE-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei der Untersuchung von Patienten nach einem Myokardinfarkt sollte immer eine Beurteilung der Nierenfunktion durchgeführt werden.

Herzinsuffizienz

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

Valsartan kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Herzinsuffizienz gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung mit einem ACE-Hemmer und einem Beta-Blocker wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Hypertonie

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

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

Weitere Informationen zu speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Pädiatrische Patienten

Hypertonie bei pädiatrischen Patienten

Kinder und Jugendliche von 6 bis 18 Jahren

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

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

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

Kinder unter 6 Jahre

Die verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Allerdings wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Diovan bei Kindern von 1 bis 6 Jahren nicht nachgewiesen.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörungen

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

Anwendung bei pädiatrischen Patienten von 6 bis 18 Jahren mit Leberfunktionsstörungen

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

Pädiatrische Patienten mit Herzinsuffizienz und nach einem vor kurzem aufgetretenen

Myokardinfarkt

Diovan wird wegen fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht für die Behandlung der Herzinsuffizienz und zur Nachbehandlung eines Myokardinfarktes bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

Natrium- und/oder Volumenmangel

Bei Patienten mit schwerem Natriummangel und/oder Volumenmangel (z. B. bei hochdosiertem Diuretikum) kann in seltenen Fällen bei Beginn der Behandlung mit Diovan eine symptomatische

Hypotonie auftreten. Ein Natrium- und/oder Volumendefizit ist vor Beginn der Behandlung mit Diovan auszugleichen, beispielsweise durch eine Reduzierung der Diuretika-Dosierung.

Nierenarterienstenose

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelniere ist eine sichere Anwendung von Diovan nicht nachgewiesen worden.

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

Nierentransplantation

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

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Aorten- und Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie

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

Schwangerschaft

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

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

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

Die Anwendung von Diovan bei Patienten mit Herzinsuffizienz führt häufig zu einer gewissen Blutdrucksenkung. Eine Beendigung der Therapie aufgrund einer andauernden symptomatischen

Hypotonie ist jedoch im Allgemeinen nicht erforderlich, sofern die Dosierungsanleitung eingehalten wird (siehe Abschnitt 4.2).

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

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

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

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

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

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

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

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

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

Sonstige Erkrankungen, die das Renin-Angiotensin-System stimulieren

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

Pädiatrische Patienten

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gemeinsame Anwendung wird nicht empfohlen für

Lithium

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

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

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

Vorsicht ist geboten bei der gemeinsamen Anwendung von

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

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

Sonstiges

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

Pädiatrische Patienten

Bei der Hypertonie von Kindern und Jugendlichen, bei denen zugrunde liegende renale Auffälligkeiten häufig vorkommen, ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Valsartan und anderen Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System hemmen und zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen können. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten engmaschig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs) wird während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist die Anwendung von AIIRAs kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIRAs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIRA-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen. Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit AIIRAs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIRAs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Diovan in der Stillzeit vorliegen, wird Diovan nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeburten gestillt werden.

Fertilität

Valsartan hatte keine negativen Wirkungen auf die Reproduktionsleistung von männlichen oder weiblichen Ratten bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag. Dies ist das 6-Fache der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen auf mg/m²-Basis (die Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60-kg-Patienten aus).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Nebenwirkungen werden in absteigender Folge nach ihrer Häufigkeit angegeben, wobei die häufigsten als erste gemäß folgender Konvention genannt werden: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich Einzelberichte. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

– Hypertonie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Hämoglobinabfall, Abfall des Hämatokrits, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliums
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Abdominale Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte mit Erhöhung des Serumbilirubins
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Angioödem, Hautausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Niereninsuffizienz und Einschränkung der Nierenfunktion, Erhöhung des Serumkreatinins
Allgemeine Erkrankungen	
Gelegentlich	Erschöpfung

Pädiatrische Patienten

Hypertonie

Die antihypertensive Wirkung von Valsartan wurde in zwei randomisierten, doppelblinden klinischen Studien an 561 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren untersucht. Mit Ausnahme einzelner gastrointestinaler Erkrankungen (wie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen) und Schwindel wurden im Hinblick auf Typ, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Ereignisse keine relevanten Unterschiede zwischen dem Sicherheitsprofil für pädiatrische Patienten von 6 bis 18 Jahren und dem bislang für erwachsene Patienten beobachteten Sicherheitsprofil identifiziert.

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

In einer doppelblinden, randomisierten Studie an 90 Kindern im Alter von 1 bis 6 Jahren, gefolgt von einer einjährigen offenen Extension, wurden zwei Todesfälle und isolierte Fälle von deutlichen Anstiegen der Lebertransaminasen beobachtet. Diese Fälle traten in einer Population mit signifikanten Begleiterkrankungen auf. Ein kausaler Zusammenhang mit Diovan wurde nicht festgestellt. In einer zweiten Studie, in die 75 Kinder von 1 bis 6 Jahren randomisiert wurden, traten keine signifikanten Anstiege der Lebertransaminasen oder Todesfälle im Zusammenhang mit der Valsartanbehandlung auf.

Eine Hyperkalämie wurde häufiger bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 18 Jahren mit zugrunde liegender chronischer Nierenerkrankung beobachtet.

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeit einschließlich Serumkrankheit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hyperkaliämie
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkaliums
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Schwindel bei Lagewechsel
Gelegentlich	Synkope, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie, orthostatischer Hypotonus
Nicht bekannt	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Übelkeit, Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Erhöhung der Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Angioödem
Nicht bekannt	Hautausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Niereninsuffizienz und -funktionseinschränkung
Gelegentlich	Akute Niereninsuffizienz, Erhöhung des Serumkreatinins
Nicht bekannt	Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs
Allgemeine Erkrankungen	
Gelegentlich	Asthenie, Erschöpfung

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

Eine Elimination von Valsartan durch Hämodialyse ist nicht zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Valsartan hemmt nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Angiotensin I zu Angiotensin II konvertiert und Bradykinin abbaut. Da es keinen Effekt auf ACE hat und die Wirkung von Bradykinin bzw. Substanz P nicht verstärkt, ist für Angiotensin-II-Antagonisten ein Husten nicht zu erwarten. In vergleichenden klinischen Studien mit Valsartan und einem ACE-Hemmer war die Häufigkeit von trockenem Husten bei Patienten, die mit Valsartan behandelt wurden, signifikant geringer ($p < 0,05$) als bei denen, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden (2,6 % vs. 7,9 %). In einer klinischen Studie an Patienten, bei denen zuvor unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer trockener Husten aufgetreten war, kam es unter Valsartan bei 19,5 %, unter einem Thiazid-Diuretikum bei 19,0 % und unter einem ACE-Hemmer bei 68,5 % der Patienten zu Husten ($p < 0,05$).

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

Die Gesamtmortalität war in der Valsartan- (19,7 %) und Placebogruppe (19,4 %) vergleichbar (p=NS). Der hauptsächliche Nutzen bestand in einer Reduktion des Risikos (13,9 % vs. 18,5 %) der ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz um 27,5 % (95 % CI: 17 bis 37 %). Bei Patienten, die mit einer Dreifachkombination, bestehend aus ACE-Hemmer, Betablocker und Valsartan, behandelt wurden, wurden Ergebnisse beobachtet, die Placebo zu begünstigen schienen (die zusammengesetzte Mortalität und Morbidität betrug 21,9 % in der Placebo versus 25,4 % in der Valsartan-Gruppe).

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

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

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

Hypertonie

Die Gabe von Diovan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach 4–6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Nach wiederholter Einnahme ist ein wesentlicher blutdrucksenkender Effekt innerhalb von 2 Wochen zu beobachten, die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 Wochen erreicht und bei Langzeittherapie

aufrechterhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.

Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht werden.

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

Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin = 80 µmol/l). Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 and 640 mg/einmal täglich) und über 30 Wochen behandelt. Der Zweck der Studie war die Ermittlung der optimalen Dosis Valsartan zur Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes. Nach 30 Wochen war die prozentuale Veränderung der UAE seit Studienbeginn unter Valsartan 160 mg signifikant um 36 % (95 % CI: 22 bis 47 %) und um 44 % unter Valsartan 320 mg (95 % CI: 31 bis 54 %) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

Die Gesamtmortalität war in der Valsartan- (19,7 %) und Placebogruppe (19,4 %) vergleichbar ($p=\text{NS}$). Der hauptsächliche Nutzen bestand in einer Reduktion des Risikos (13,9 % vs. 18,5 %) der ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz um 27,5 % (95 % CI: 17 bis 37 %). Bei Patienten, die mit einer Dreifachkombination, bestehend aus ACE-Hemmer, Betablocker und Valsartan, behandelt wurden, wurden Ergebnisse beobachtet, die Placebo zu begünstigen schienen (die zusammengesetzte Mortalität und Morbidität betrug 21,9 % in der Placebo versus 25,4 % in der Valsartan-Gruppe).

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

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

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

Hypertonie

Die Gabe von Diovan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach 4–6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Nach wiederholter Einnahme ist ein wesentlicher blutdrucksenkender Effekt innerhalb von 2 Wochen zu beobachten, die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 Wochen erreicht und bei Langzeittherapie

aufrechterhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.

Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht werden.

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

Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin = 80 µmol/l). Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 and 640 mg/einmal täglich) und über 30 Wochen behandelt. Der Zweck der Studie war die Ermittlung der optimalen Dosis Valsartan zur Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes. Nach 30 Wochen war die prozentuale Veränderung der UAE seit Studienbeginn unter Valsartan 160 mg signifikant um 36 % (95 % CI: 22 bis 47 %) und um 44 % unter Valsartan 320 mg (95 % CI: 31 bis 54 %) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt

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

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

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

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

Herzinsuffizienz

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

Die Gesamtmortalität war in der Valsartan- (19,7 %) und Placebogruppe (19,4 %) vergleichbar ($p=\text{NS}$). Der hauptsächliche Nutzen bestand in einer Reduktion des Risikos (13,9 % vs. 18,5 %) der ersten Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz um 27,5 % (95 % CI: 17 bis 37 %). Bei Patienten, die mit einer Dreifachkombination, bestehend aus ACE-Hemmer, Betablocker und Valsartan, behandelt wurden, wurden Ergebnisse beobachtet, die Placebo zu begünstigen schienen (die zusammengesetzte Mortalität und Morbidität betrug 21,9 % in der Placebo versus 25,4 % in der Valsartan-Gruppe).

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

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

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

Hypertonie

Die Gabe von Diovan senkt bei Patienten mit Hypertonie den Blutdruck, ohne die Pulsfrequenz zu beeinflussen.

Bei den meisten Patienten setzt die antihypertensive Wirkung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis ein; die stärkste Blutdrucksenkung wird nach 4–6 Stunden erreicht. Die antihypertensive Wirkung hält nach Einnahme über 24 Stunden an. Nach wiederholter Einnahme ist ein wesentlicher blutdrucksenkender Effekt innerhalb von 2 Wochen zu beobachten, die maximale Blutdrucksenkung wird innerhalb von 4 Wochen erreicht und bei Langzeittherapie

aufrechterhalten. Zusammen mit Hydrochlorothiazid wird eine signifikante zusätzliche Blutdrucksenkung erreicht.

Plötzliches Absetzen von Valsartan konnte bisher nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg (Rebound) oder anderen unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht werden.

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

Die „Diovan Reduction of Proteinuria“ (DROP)-Studie untersuchte im Weiteren die Wirksamkeit von Valsartan im Hinblick auf die Senkung der UAE bei 391 hypertensiven Patienten (Blutdruck = 150/88 mmHg) bei Typ-2-Diabetes, Albuminurie (Mittelwert = 102 µg/min; 20–700 µg/min) und erhaltener Nierenfunktion (mittleres Serum-Kreatinin = 80 µmol/l). Die Patienten wurden auf eine von 3 Dosen von Valsartan randomisiert (160, 320 and 640 mg/einmal täglich) und über 30 Wochen behandelt. Der Zweck der Studie war die Ermittlung der optimalen Dosis Valsartan zur Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes. Nach 30 Wochen war die prozentuale Veränderung der UAE seit Studienbeginn unter Valsartan 160 mg signifikant um 36 % (95 % CI: 22 bis 47 %) und um 44 % unter Valsartan 320 mg (95 % CI: 31 bis 54 %) reduziert worden. Es wurde gefolgert, dass 160 bis 320 mg Valsartan eine klinisch relevante Senkung der UAE bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes bewirkt.

Pädiatrische Patienten

Hypertonie

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

Klinische Erfahrung bei Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter

In einer klinischen Studie, in die 261 hypertensive pädiatrische Patienten von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen wurden, erhielten Patienten mit <35 kg Körpergewicht täglich Valsartan-Tabletten mit 10, 40 oder 80 mg (niedrige, mittlere und hohe Dosen) und Patienten mit ≥35 kg Körpergewicht täglich Valsartan-Tabletten mit 20, 80 und 160 mg (niedrige, mittlere und hohe Dosen). Nach 2 Wochen senkte Valsartan sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck dosisabhängig. Insgesamt reduzierten die drei Dosislevel (niedrig, mittel und hoch) den systolischen Blutdruck signifikant um 8, 10 bzw. 12 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten wurden erneut randomisiert, um entweder weiterhin die gleiche Dosis Valsartan zu erhalten oder auf Placebo zu wechseln. Bei den Patienten, die weiterhin die mittleren und hohen Dosen Valsartan erhielten, war der systolische Blutdruck im „trough“ –4 und –7 mm Hg niedriger als bei den Patienten unter Placebo. Bei den Patienten, die die niedrige Dosis Valsartan erhielten, war der systolische Blutdruck im „trough“ vergleichbar mit dem der Patienten unter Placebo. Insgesamt war die antihypertensive Wirkung von Valsartan über alle demographischen Subgruppen konsistent.

In einer anderen klinischen Studie, in die 300 hypertensive pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren eingeschlossen wurden, wurden die geeigneten Patienten auf Valsartan- oder Enalapril-Tabletten über 12 Wochen randomisiert. Kinder mit einem Körpergewicht zwischen ≥18 kg und <35 kg erhielten 80 mg Valsartan oder 10 mg Enalapril, Kinder zwischen ≥35 kg und <80 kg Körpergewicht erhielten 160 mg Valsartan oder 20 mg Enalapril und Kinder ≥80 kg erhielten 320 mg

Valsartan oder 40 mg Enalapril. Die Senkungen des systolischen Blutdrucks bei den Patienten unter Valsartan (15 mm Hg) und Enalapril (14 mm Hg) waren vergleichbar (Nicht-Unterlegenheits-p-Wert: <0,0001). Konsistente Ergebnisse wurden für den diastolischen Blutdruck mit Senkungen von 9,1 mm Hg und 8,5 mm Hg unter Valsartan bzw. Enalapril beobachtet.

Klinische Erfahrung bei Kindern unter 6 Jahren

Zwei klinische Studien mit 90 bzw. 75 Patienten wurden an Kindern im Alter von 1 bis 6 Jahren durchgeführt. Kinder unter 1 Jahr wurden nicht in diese Studien eingeschlossen. In der ersten Studie wurde die Wirksamkeit von Valsartan im Vergleich zu Placebo nachgewiesen, jedoch konnte keine Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt werden. In der zweiten Studie waren höhere Dosen Valsartan verbunden mit einer größeren Blutdrucksenkung, aber der Trend der Dosis-Wirkungsbeziehung erreichte keine statistische Signifikanz. Auch der Unterschied der Behandlung im Vergleich zu Placebo war nicht signifikant. Aufgrund dieser Inkonsistenzen wird Valsartan für diese Altersgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Ausscheidung

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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist sowohl die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels als auch die Eliminationshalbwertszeit von Valsartan ähnlich wie bei gesunden Probanden. Die AUC und $C_{\max}$ -Werte von Valsartan nehmen über den klinischen

Dosisbereich (40 mg bis 160 mg zweimal täglich) nahezu proportional mit steigender Dosis zu. Der durchschnittliche Akkumulationsfaktor beträgt ca. 1,7. Die scheinbare Clearance von Valsartan beträgt nach oraler Gabe ca. 4,5 l/h. Das Lebensalter hat keinen Einfluss auf die scheinbare Clearance bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz:

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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz:

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

Kinetik in speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Etwa 70 % der aufgenommenen Dosis wird über die Galle ausgeschieden, im Wesentlichen in unveränderter Form. Valsartan wird keiner nennenswerten Biotransformation unterzogen. Eine Verdoppelung der Exposition (AUC) wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionseinschränkung im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Es wurde jedoch keine Korrelation beobachtet zwischen den Valsartankonzentrationen im Blut und dem Ausmaß von Leberfunktionsstörungen beobachtet. Diovan wurde bei Patienten mit schwerer hepatischer Dysfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Pädiatrische Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min und pädiatrischen Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen müssen, wurde nicht untersucht. Daher wird Valsartan bei diesen Patienten nicht empfohlen. Für pädiatrische Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten führten für das Muttertier toxische Dosen (600 mg/kg/Tag) während der letzten Tage der Tragzeit und der Säugeperiode zu einem geringeren Überleben, einer geringeren Gewichtszunahme und einer verzögerten Entwicklung (Ohrmuschelentwicklung und Hörkanalöffnung) bei den Jungtieren (siehe Abschnitt 4.6).

Diese bei Ratten verabreichten Dosen (600 mg/kg/Tag) sind in etwa 18-mal so hoch wie die für die Anwendung beim Menschen auf mg/m^2 -Basis empfohlenen Höchstdosen (Berechnungen gehen von einer oralen Dosis von 320 mg/Tag und einem 60 kg schweren Patienten aus).

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

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

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

Pädiatrische Population

Die tägliche orale Gabe von Valsartan an neonatalen/juvenilen Ratten (postnatal von Tag 7 bis Tag 70) in niedrigen Dosen von 1 mg/kg/Tag (etwa 10-35 % der bei Kindern maximal empfohlenen Dosis von 4 mg/kg/Tag auf Basis der systemischen Exposition) führte zu persistentem, irreversiblen Nierenschaden. Diese Auswirkungen stellen eine erwartete überschießende pharmakologische Wirkung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Blockern vom Typ 1 dar; diese Effekte werden beobachtet, wenn Ratten während der ersten 13 Lebenstage behandelt werden. Dieser Zeitraum entspricht 36 Schwangerschaftswochen beim Menschen und kann sich gelegentlich auf bis zu 44 Wochen nach Empfängnis beim Menschen verlängern. Die Ratten in der juvenilen Valsartan-Studie wurden bis zum Tag 70 behandelt und Auswirkungen auf die renale Reifung (4-6 Wochen postnatal) können nicht ausgeschlossen werden. Beim Menschen ist die funktionale renale Reifung ein laufender Prozess während des ersten Lebensjahres. Folglich kann eine klinische Relevanz für Kinder <1 Jahr nicht ausgeschlossen werden, während die präklinischen Daten nicht auf Sicherheitsprobleme für Kinder, die älter als 1 Jahr sind, hindeuten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[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]

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

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

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

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

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

[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

Valsartan

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

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

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

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

1. WAS IST DIOVAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

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

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

- **zur Behandlung eines hohen Blutdrucks bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.** Ein hoher Blutdruck vergrößert die Belastung für Herz und Arterien. Wenn ein hoher Blutdruck über einen längeren Zeitraum besteht, kann dies die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren schädigen. Dies kann zu Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen führen. Ein hoher Blutdruck erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt. Die Senkung Ihres Blutdrucks auf Normalwerte verringert das Risiko, eine dieser Erkrankungen zu erleiden.
- **zur Behandlung von erwachsenen Patienten nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt** (Myokardinfarkt). „Vor kurzem“ bedeutet hier zwischen 12 Stunden und 10 Tagen zurückliegend.
- **zur Behandlung der symptomatischen Herzleistungsschwäche bei erwachsenen Patienten.** Diovan kommt zur Anwendung wenn eine andere Gruppe von Arzneimitteln, die als ACE-Hemmer bezeichnet werden (und die ebenfalls zur Behandlung von Herzleistungsschwäche eingesetzt werden) nicht angewendet werden können. Diovan kann auch zusätzlich zu ACE-Hemmern verwendet werden, wenn Beta-Blocker (ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht angewendet werden können. Eine Herzleistungsschwäche ist verbunden mit Kurzatmigkeit und Schwellung von Füßen und Beinen aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen. Herzleistungsschwäche bedeutet, dass der

Herzmuskel das Blut nicht mehr stark genug pumpen kann, um den ganzen Körper mit der benötigten Blutmenge zu versorgen.

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

- **zur Behandlung eines hohen Blutdrucks bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.** Ein hoher Blutdruck vergrößert die Belastung für Herz und Arterien. Wenn ein hoher Blutdruck über einen längeren Zeitraum besteht, kann dies die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren schädigen. Dies kann zu Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen führen. Ein hoher Blutdruck erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt. Die Senkung Ihres Blutdrucks auf Normalwerte verringert das Risiko, eine dieser Erkrankungen zu erleiden.
- **zur Behandlung von erwachsenen Patienten nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt** (Myokardinfarkt). “Vor kurzem” bedeutet hier zwischen 12 Stunden und 10 Tagen zurückliegend.
- **zur Behandlung der symptomatischen Herzleistungsschwäche bei erwachsenen Patienten.** Diovan kommt zur Anwendung wenn eine andere Gruppe von Arzneimitteln, die als ACE-Hemmer bezeichnet werden (und die ebenfalls zur Behandlung von Herzleistungsschwäche eingesetzt werden) nicht angewendet werden können. Diovan kann auch zusätzlich zu ACE-Hemmern verwendet werden, wenn Beta-Blocker (ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht angewendet werden können. Eine Herzleistungsschwäche ist verbunden mit Kurzatmigkeit und Schwellung von Füßen und Beinen aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen. Herzleistungsschwäche bedeutet, dass der Herzmuskel das Blut nicht mehr stark genug pumpen kann, um den ganzen Körper mit der benötigten Blutmenge zu versorgen.

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

- **zur Behandlung eines hohen Blutdrucks bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.** Ein hoher Blutdruck vergrößert die Belastung für Herz und Arterien. Wenn ein hoher Blutdruck über einen längeren Zeitraum besteht, kann dies die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren schädigen. Dies kann zu Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen führen. Ein hoher Blutdruck erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt. Die Senkung Ihres Blutdrucks auf Normalwerte verringert das Risiko, eine dieser Erkrankungen zu erleiden.
- **zur Behandlung von erwachsenen Patienten nach einem vor kurzem aufgetretenen Herzinfarkt** (Myokardinfarkt). “Vor kurzem” bedeutet hier zwischen 12 Stunden und 10 Tagen zurückliegend.
- **zur Behandlung der symptomatischen Herzleistungsschwäche bei erwachsenen Patienten.** Diovan kommt zur Anwendung wenn eine andere Gruppe von Arzneimitteln, die als ACE-Hemmer bezeichnet werden (und die ebenfalls zur Behandlung von Herzleistungsschwäche eingesetzt werden) nicht angewendet werden können. Diovan kann auch zusätzlich zu ACE-Hemmern verwendet werden, wenn Beta-Blocker (ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche) nicht angewendet werden können. Eine Herzleistungsschwäche ist verbunden mit Kurzatmigkeit und Schwellung von Füßen und Beinen aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen. Herzleistungsschwäche bedeutet, dass der Herzmuskel das Blut nicht mehr stark genug pumpen kann, um den ganzen Körper mit der benötigten Blutmenge zu versorgen.

Diovan 320 mg Filmtabletten **können verwendet werden**

- **zur Behandlung eines hohen Blutdrucks bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren.** Ein hoher Blutdruck vergrößert die Belastung für Herz und Arterien. Wenn ein hoher Blutdruck über einen längeren Zeitraum besteht, kann dies die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren schädigen. Dies kann zu Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen führen. Ein hoher Blutdruck erhöht das Risiko für einen Herzinfarkt. Die

Senkung Ihres Blutdrucks auf Normalwerte verringert das Risiko, eine dieser Erkrankungen zu erleiden.

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

Diovan darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Valsartan oder einen der sonstigen Bestandteile von Diovan sind, die am Ende dieser Gebrauchsinformation aufgeführt sind.
- wenn Sie eine **schwere Lebererkrankung** haben.
- während der letzten 6 Monate einer Schwangerschaft.
(Es wird empfohlen, Diovan auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit).

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

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diovan ist erforderlich:

- wenn Sie eine Lebererkrankung haben.
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben oder dialysiert werden müssen.
- wenn Sie an einer Verengung der Nierenarterie leiden.
- wenn bei Ihnen vor Kurzem eine Nierentransplantation (Erhalt einer neuen Niere) durchgeführt wurde.
- wenn Sie nach einem Herzinfarkt oder wegen einer symptomatischen Herzleistungsschwäche behandelt werden, sollte Ihr Arzt Ihre Nierenfunktion überprüfen.
- wenn Sie außer einer symptomatischen Herzleistungsschwäche oder Herzinfarkt eine andere schwere Herzerkrankung haben.
- wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die das Kalium in Ihrem Blut erhöhen. Dazu gehören Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel, kaliumsparende Arzneimittel und Heparin. Es kann dann notwendig sein, die Kaliumwerte in Ihrem Blut regelmäßig zu kontrollieren.
- wenn Sie unter 18 Jahre alt sind und Diovan zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmen (Arzneimittel, die den Blutdruck senken). Ihr Arzt wird Ihre Nierenfunktion und den Kaliumgehalt in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen prüfen.
- wenn Sie an Hyperaldosteronismus leiden, einer Krankheit, bei der Ihre Nebennieren eine zu große Menge des Hormons Aldosteron bildet. In diesem Fall wird die Anwendung von Diovan nicht empfohlen.
- wenn Sie aufgrund von Durchfall oder Erbrechen viel Flüssigkeit verloren haben (d.h. dehydriert sind) oder wenn Sie hohe Dosen harntreibender Medikamente (Diuretika) einnehmen.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). Die Einnahme von Diovan in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, und Diovan darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Diovan in diesem Stadium zu schweren Missbildungen bei Ihrem ungeborenen Kind führen kann (siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit).
-

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

Bei Einnahme von Diovan mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

Außerdem:

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

Außerdem:

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

Außerdem:

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

Bei Einnahme von Diovan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können Diovan zusammen mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten/möchten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Diovan vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Diovan in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Diovan darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Diovan in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Diovan wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Diovan [ist national auszufüllen]

3. WIE IST DIOVAN EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Diovan immer genau nach Anweisung des Arztes ein, um das beste Behandlungsergebnis zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Personen mit hohem Blutdruck merken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Das macht es umso wichtiger, die Termine bei Ihrem Arzt einzuhalten, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis 18 Jahren) mit Bluthochdruck

Bei Patienten, die weniger als 35 kg wiegen, ist die übliche Dosis einmal täglich 40 mg Valsartan. Bei Patienten, die 35 kg oder mehr wiegen, ist die übliche Anfangsdosis einmal täglich 80 mg Valsartan.

In einigen Fällen kann Ihr Arzt höhere Dosen verschreiben (die Dosis kann auf 160 mg und bis zu maximal 320 mg erhöht werden).

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis 18 Jahren) mit Bluthochdruck

Bei Patienten, die weniger als 35 kg wiegen, ist die übliche Dosis einmal täglich 40 mg Valsartan. Bei Patienten, die 35 kg oder mehr wiegen, ist die übliche Anfangsdosis einmal täglich 80 mg Valsartan.

In einigen Fällen kann Ihr Arzt höhere Dosen verschreiben (die Dosis kann auf 160 mg und bis zu maximal 320 mg erhöht werden).

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis 18 Jahren) mit Bluthochdruck

Bei Patienten, die weniger als 35 kg wiegen, ist die übliche Dosis einmal täglich 40 mg Valsartan. Bei Patienten, die 35 kg oder mehr wiegen, ist die übliche Anfangsdosis einmal täglich 80 mg Valsartan.

In einigen Fällen kann Ihr Arzt höhere Dosen verschreiben (die Dosis kann auf 160 mg und bis zu maximal 320 mg erhöht werden).

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis 18 Jahren) mit Bluthochdruck

Bei Patienten, die weniger als 35 kg wiegen, ist die übliche Dosis einmal täglich 40 mg Valsartan. Bei Patienten, die 35 kg oder mehr wiegen, ist die übliche Anfangsdosis einmal täglich 80 mg Valsartan.

In einigen Fällen kann Ihr Arzt höhere Dosen verschreiben (die Dosis kann auf 160 mg und bis zu maximal 320 mg erhöht werden).

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

Nehmen Sie Diovan jeden Tag etwa zur gleichen Zeit ein.

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

Falls es zum Auftreten von starkem Schwindel kommt und/oder Sie das Gefühl haben, ohnmächtig zu werden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt und legen sich hin. 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 vergessen haben

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

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

Wenn Sie die Einnahme von Diovan abbrechen

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

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

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

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

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

Einige Symptome bedürfen einer unverzüglichen medizinischen Aufmerksamkeit:

Es kann sein, dass Sie Anzeichen eines Angioödems (eine spezielle allergische Reaktion) bemerken, wie

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

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

Mögliche Nebenwirkungen umfassen:**Häufig**

- Schwindel
- Niedriger Blutdruck mit oder ohne Symptome wie Schwindel und Ohnmacht beim Aufstehen
- Herabgesetzte Nierenfunktion (Zeichen einer Nierenfunktionseinschränkung)

Gelegentlich

- Angioödeme (siehe Abschnitt „Einige Symptome bedürfen einer unverzüglichen medizinischen Aufmerksamkeit“)
- Plötzlicher Bewusstseinsverlust (Synkope)
- Drehschwindel (Vertigo)
- Stark verminderte Nierenfunktion (Zeichen von akutem Nierenversagen)
- Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen (Zeichen einer Hyperkaliämie)
- Atemnot, Schwierigkeiten beim Atmen im Liegen, geschwollene Füße oder Beine (Zeichen einer Herzleistungsschwäche)

- Kopfschmerzen
- Husten
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Durchfall
- Müdigkeit
- Schwäche

Nicht bekannt

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

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

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen sind ähnlich wie die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

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

5. WIE IST DIOVAN AUFZUBEWAHREN?

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

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Diovan enthält

[ist national auszufüllen]

Wie Diovan aussieht und Inhalt der Packung

[ist national auszufüllen]

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I – ist national auszufüllen]

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

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

[ist national auszufüllen]

ANHANG III

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die nationalen Gesundheitsbehörden werden sicherstellen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die nachfolgend aufgeführten Bedingungen erfüllt.

Der Antragsteller geht folgende Verpflichtungen ein:

- Vorlage (oder ggf. Aktualisierung) eines Risikomanagement-Plans für Diovan auf nationaler Ebene, der die neuen pädiatrischen Daten und die Empfehlungen des CHMP berücksichtigt. Der Risikomanagement-Plan sollte Folgendes beinhalten:
 - In der Sicherheitsspezifikation:
 - die Ergebnisse zum Nephrotoxizitätsrisiko aus den Sicherheitsstudien bei Jugendlichen sowie deren Relevanz für die Anwendung in den verschiedenen pädiatrischen Patientengruppen
 - die Exposition pädiatrischer Patienten in klinischen Studien und bei der Anwendung nach der Markteinführung, gegliedert nach Altersklassen, Indikationen (einschließlich Off-Label-Use), Dosis, Anwendungsdauer, Geschlecht und ethnischer Abstammung
 - Als Sicherheitsbelange:
 - die festgestellten Risiken Hyperkaliämie und Hypotonie
 - die möglichen Risiken Nierenfunktionsstörung, Anstieg der Leberwerte im Blut, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem und Serumkrankheit, Hämoglobin-/Hämatokrit-Abfall und Medikationsfehler einschließlich Überdosierung
 - die fehlenden Angaben zu klinischem Management und Pharmakotherapie von pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz, pädiatrischen Patienten mit kurz zurückliegendem Myokardinfarkt, Hypertonie bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) und Hypertonie bei pädiatrischen Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Leberfunktionsstörungen
 - die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren
 - die Notwendigkeit einer Dosisadaptation bei der Umstellung zwischen Lösung zum Einnehmen und Tabletten
 - Im Pharmakovigilanzplan:
 - zielorientierte Checklisten für die Nachverfolgung der unerwünschten Ereignisse, die oben als mögliche Risiken in der pädiatrischen Population aufgeführt wurden
 - eine Studie, die primär darauf abzielt, die langfristige Sicherheit bei pädiatrischen Patienten mit und ohne chronische Niereninsuffizienz zu belegen. Das Studienprotokoll wird der Antragsteller dem CHMP im zweiten Quartal 2010 zur Billigung (mit Input des PDCO) vorlegen. Bis zum ersten Quartal 2014 wird die endgültige Fassung des Studienberichts vorliegen.
 - eine Umfrage unter Ärzten zum klinischen Management und Arzneimitteleinsatz bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz. Der endgültige Studienbericht sollte bis zum letzten Quartal 2010 vorgelegt werden.
 - eine Langzeitstudie in der jüngeren Altersgruppe (1- bis 5-Jährige). Der Antragsteller wird auf dem Wege über die Wissenschaftliche Beratung des CHMP (unter Einbeziehung des PDCO) einen wissenschaftlichen Dialog über das Studienprotokoll initiieren, der nähere Erkenntnisse über eine klinische Hypertonie-Studie mit Valsartan bei jüngeren Kindern sowie die Definition der Zielsetzung und der Studienparameter zur Erforschung der Wirksamkeit in diesem Patientenkollektiv liefern soll. Wenn aus diesem Dialog ein tauglicher und beidseits akzeptierter Studienplan hervorgeht, soll eine neue Studie innerhalb eines Jahres begonnen werden.
 - Es sollte eine komparative Bioverfügbarkeitsstudie zur Bestätigung der Dosisbeziehungen zwischen Tabletten und Lösung zum Einnehmen durchgeführt werden. Der Studienbericht wird bis Q4 2010 fertiggestellt sein.

- Neubeginn des Zyklus für die PSUR-Einreichung für Diovan in folgender Weise:
 - sechsmonatige PSUR, bis zwei volle Jahre Erfahrungen mit der pädiatrischen Indikation in der EU gewonnen wurden
 - jährliche PSUR für die folgenden zwei Jahre
 - anschließend Vorlage in 3-jährigen Abständen

Die PSURs sollten sich auf die Anwendung in der pädiatrischen Population konzentrieren.