

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА/И ФОРМА/И, КОЛИЧЕСТВО НА
АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА,
ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ/ТЕ ПРОДУКТ/И, ЗАЯВИТЕЛ/И,
ПРИТЕЖАТЕЛ/И НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ ЧЛЕНКИ**

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmtabletten	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Белгия	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Белгия	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Белгия	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Белгия	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Белгия	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Белгия	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	валсартан + хидрохлоротиазид	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Белгия	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	валсартан + хидрохлоротиазид	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Белгия	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	валсартан + хидрохлоротиазид	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
България	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80/12.5 mg Ко-Диован 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
България	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg Ко-Диован 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
България	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/12.5 mg Ко-Диован 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
България	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/25 mg Ко-Диован 320/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
България	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/25 mg Ко-Диован 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Кипър	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Кипър	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Кипър	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Чешка република	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Чешка република	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Чешка република	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Дания	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Дания	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Дания	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Дания	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Дания	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Естония	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Естония	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Естония	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Естония	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Естония	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Финландия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Франция	валсартан + хидрохлоротиазид	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Франция	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Франция	валсартан + хидрохлоротиазид	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Франция	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Франция	валсартан + хидрохлоротиазид	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Германия	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Dalzad (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Dalzad (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Гърция	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Унгария	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan HCT 80/12.5 mg filmdoublet	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Унгария	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan HCT 160/12.5 mg filmdoublet	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Унгария	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan HCT 160/25 mg filmdoublet	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Исландия	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Исландия	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Исландия	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Исландия	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Исландия	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Ирландия	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Италия	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	валсартан + хидрохлоротиазид	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Италия	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	валсартан + хидрохлоротиазид	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Италия	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	валсартан + хидрохлоротиазид	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Италия	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	валсартан + хидрохлоротиазид	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Италия	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	валсартан + хидрохлоротиазид	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Италия	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	валсартан + хидрохлоротиазид	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Латвия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Латвия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Латвия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Латвия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Латвия	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Литва	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Литва	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Литва	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Люксембург	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Малта	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Холандия	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Холандия	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Холандия	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Холандия	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Холандия	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Норвегия	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Норвегия	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Норвегия	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Норвегия	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Норвегия	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Полша	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Полша	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Полша	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Полша	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Полша	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan	80/12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Португалия	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Румъния	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimate filmate	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Румъния	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimate filmate	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Румъния	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimate filmate	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Словашка република	Novartis s.r.o. Prague Чешка република	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Словашка република	Novartis s.r.o. Prague Чешка република	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Словашка република	Novartis s.r.o. Prague Чешка република	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Словения	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Словения	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Словения	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Словения	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Словения	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Испания	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	валсартан + хидрохлоротиазид	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Швеция	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	валсартан + хидрохлоротиазид	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

<u>Държава членка EU/EEA</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>INN</u>	<u>Търговско име Име</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Обединеното кралство	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Обединеното кралство	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Филмирани таблетки	Перорално
Обединеното кралство	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Обединеното кралство	валсартан + хидрохлоротиазид	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Филмирани таблетки	Перорално

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА DIOVAN COMP И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Diovan Comp съдържа валсартан и хидрохлортиазид. Валсартан е перорално активен блокер на ангиотензин II рецепторите, а хидрохлортиазид е диуретик. Комбинацията е полезна при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при монотерапия с валсартан. СНМР разглежда редица противоречия в информацията за продукта за Diovan.

Точка 4.1 – Терапевтични показания (Вж. Приложение III за съгласуваните терапевтични показания)

„Лечение на есенциална хипертония при възрастни”

Данните от 2 факториални и 6 фаза III клинични изпитвания при пациенти, които не се поддават на лечение, демонстрират, че валсартан, прилаган в комбинация с хидрохлортиазид, е ефективен за намаляване на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония, без допълнителни опасения за безопасност и толерантност. Ефикасността на валсартан/хидрохлортиазид се поддържа дългосрочно (1 до 3 години), без да се наблюдават значими нежелани събития, сравнено с краткосрочна терапия. Комбинацията от валсартан/хидрохлортиазид в повечето случаи се понася добре и показателите за нежелани събития и за нежеланите лекарствени реакции са съвместими с фармацевтичния клас. Също така, показателите за безопасност на компонентите могат да се считат за добре известни. В заключение, СНМР препоръчва, във връзка с наскоро завършената процедура по сезиране за Cozaar Comp, „антагонист на ангиотензин-” да се промени на „валсартан” при това показание. СНМР приема следното:

„Diovan Comp комбинация с фиксирана доза е показана при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при монотерапия с валсартан или хидрохлортиазид”

Точка 4.2 – Дозировка и начин на приложение

В тази Точка СНМР идентифицира определени области на несъответствие.

Първата област на несъответствие разглежда предложението за приемане на дозировката с по-голямо количество на активното вещество в дозова единица, като подчертава, че когато се прави директна смяна на лекарството, това трябва да се извършва само при онези пациенти, които са на монотерапия с валсартан. Данните от двете факториални изпитвания и „Ръководството за клинично изследване на лекарствените продукти при лечението на хипертония” подкрепят директното преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация от 160/25 mg или 320/12,5-25 mg при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при монотерапия с валсартан или хидрохлортиазид.

СНМР намира за необосновано да подкрепи предложението за преминаване от монотерапия с хидрохлортиазид към комбинирана терапия, съдържаща 160 mg или 320 mg валсартан и затова предпочита постепенно титриране на дозата.

Вторият въпрос, повдигнат в списъка с повдигнатите въпроси, е относно постепенното титриране. Тъй като част от пациентите могат да постигнат контрол на кръвното налягане чрез повишаване само на единия от компонентите и като има предвид въпросът за безопасността, що се отнася до антидиуретика, позволяващ титриране на дозата и с двата компонента, СНМР препоръчва титриране само на единия от компонентите.

СНМР приема следното:

„Препоръчителната доза за Diovan Comp X mg/Y mg е една филмирана таблетка, веднъж дневно.” Препоръчва се титриране на дозата с отделни компоненти. Във всеки случай, трябва да се прави титриране на отделните компоненти до следващата доза, за да се намали рискът от хипотония и други нежелани събития.

Когато е клинично подходящо, директното преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация може да се обмисли при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно

контролирано при монотерапия с валсартан или хидрохлортиазид, при условие, че се следва препоръчителната последователност за титриране на дозата за отделните компоненти. Клиничният отговор към *Diovan Comp* трябва да се оцени след започване на лечение и ако кръвното налягане остане неконтролирано, дозата може да се увеличи, чрез увеличаване на някой от компонентите, до максималната доза от 320mg/25mg *Diovan Comp* ”

При обсъждането на третия въпрос е става ясно, че настоящата КХП, съгласно процедурата по взаимно признаване, ограничава приложението на валсартан/хидрохлортиазид от 160/25 mg и 320/25 mg при пациенти, чието средно статично диастолично кръвно налягане е ≥ 100 mmHg. Според европейските насоки за лечение на хипертония (Mancia et al., Eur Heart J 2007;28(12):1462-536) това вече не е основателно. Също така трябва да се вземе предвид цялостният благоприятен показател на съотношението полза/риск на валсартан/хидрохлортиазид от 160/25 mg и 320/25 mg.

За да оцени възможно премахване на настоящото ограничение, СНМР оценява данните за ефикасност и безопасност от подгрупов анализ при пациенти с изходно средно статично диастолично кръвно налягане < 100 mmHg и средно статично диастолично кръвно налягане ≥ 100 mmHg. СНМР, отбелязвайки, че ефектите от лечението при пациенти с по-високо изходно кръвно налягане са по-големи, заключава, че ограничението за приложението на валсартан/хидрохлортиазид от 160/25 mg и от 320/25 mg при пациенти с много високо кръвно налягане не е оправдано.

Четвъртият въпрос е относно времето на максималните ефекти. СНМР се съгласява, че се наблюдава по-голямо понижаване в систолното и диастолното кръвно налягане при проучвания с неповлияни се от лечение пациенти, за всички количества на активното вещество в дозова единица от седмица 4 до седмица 8, в сравнение с факториалните проучвания.

Въпреки това, клиничните данни демонстрират, че антихипертензивният ефект на всички дози валсартан/хидрохлортиазид е ясно изразен в рамките на 2 седмици, а максималните ефекти се постигат в рамките на 4 седмици. В подкрепа това доказателство са представени две проучвания: плацебо-контролираните проучвания и изпитванията при пациенти, които не отговарят на монотерапия с валсартан.

В заключение, СНМР приема следното: „Антихипертензивният ефект е ясно изразен в рамките на 2 седмици. При повечето пациенти максималните ефекти се наблюдават в рамките на 4 седмици. Въпреки това, при някои пациенти може да се наложи лечение от 4 до 8 седмици. Това трябва да се има предвид по време на титрирането на дозата.”

По отношение само на най-високата доза, СНМР приема следното:

„Ако не е наблюдаван съответен допълнителен ефект при *Diovan Comp* от 320 mg/25 mg след 8 седмици трябва да се обсъди лечението с допълнителен или алтернативен антихипертензивен лекарствен продукт. (вж точка 5.1).”

Що се отнася до *чернодробно увреждане*, по-голямата част от валсартан се елиминира главно в непроменен вид в жлъчката чрез чернодробния клирънс. Като се има предвид, че валсартан не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза, СНМР препоръчва да се включат кръстосани препратки към точки 4.3, 4.4 и 5.2.

Точка 4.3 - Противопоказания

Има значителни отклонения в противопоказанията.

Следните противопоказания не са включени във всички държави-членки:

- *Чернодробна енцефалопатия*
- *Обструкция на жлъчните пътища*
- *Подагра*
- *Болест на Адисон*

Тези противопоказания са премахнати в преразгледаната информация за продукта, тъй като СНМР намира достатъчно доказателства и се съгласява относно четирите изключения.

Що се отнася до прилагането на Diovan Comp по време на бременност и кърмене, СНМР решава да премахне кърменето като противопоказание в преразгледаната КХП. Ангиотензин II рецепторните антагонисти не трябва да са противопоказани по време на кърмене. Въпреки че хидрохлортиазид се екскретира с човешкото мляко, това не е основание за противопоказание.

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Що се отнася до пациентите с натриев и/или обемен дефицит, СНМР се съгласява да премахне последното изречение от този абзац, считайки това като теоретично знание: „Предупредителни симптоми на флуиден или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или спазми, мускулна слабост, хипотония, олигоурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене или повръщане.”

СНМР препоръчва да се вмъкне „фоточувствителност при хидрохлортиазид” в тази точка с кръстосана препратка към точка 4.8 и специално предупреждение за изследването на паратиреоидната функция. Премахва се специално предупреждение за спортисти, тъй като СНМР счита, че лекарствата не трябва да се приемат за спортни цели.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съгласно препоръка на СНМР е включено взаимодействие с валсартан и с хидрохлортиазид. Също така е премахнат параграф относно взаимодействие с тетрациклин. По отношение на едновременната употреба на алкохол и приемане на Diovan Comp се обсъжда твърдението, че може да настъпи *потенциране на ортостатична хипотония*.

СНМР смята да помести в тази точка текст за транспортните протеини, включени в резорбцията и елиминирането на валсартан и хидрохлортиазид. ПРУ подкрепя избора да не се включва информация за участието на транспортните протеини в точка 4.5 на КХП за Diovan Comp, във връзка с резултата от сезирането за Diovan.

СНМР се съгласява да включи в хармонизираната информация за продукта взаимодействие на Diovan Comp с: метформин и йодни контрастни агенти.

Точка 4.6 – Бременност и кърмене

През октомври 2007 година е представен хармонизиран текст по отношение на бременността за класа на ангиотензин II рецепторните антагонисти (Препоръки от работната група за фармакологична бдителност на ЕМЕА относно употребата на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти при бременност). Въз основа на коментари по документите за разглеждане на качеството за Diovan и на определянето на класовете е допълнен текст относно употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност в точка 4.6.

СНМР, в интерес на яснотата, преразглежда тази точка и се съгласява с допълването на информацията относно тиазид.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

СНМР се съгласява да включи нежеланата лекарствена реакция *бъбречна недостатъчност* в изброените нежелани реакции в КХП на Diovan. Включването на *синкоп* в точка 4.8 също е оправдано. Съгласно „Насоки за КХП” СНМР поставя нежеланата лекарствена реакция синкоп в честотната категория „не е известна”.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Като се има предвид, че

- обхватът на сезирането е уеднаквяването на кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковката и листовката.

- кратките характеристики на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешенията за употреба, се оценяват въз основа на предоставената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета,

СНМР препоръчва изменението на разрешението за употреба, за което кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са представени в Приложение III за Diovan comp и сродни имена (вж Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 320 mg/25 mg филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Всяка таблетка съдържа 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Всяка таблетка съдържа 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.
Всяка таблетка съдържа 320 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Всяка таблетка съдържа 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.
[Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Diovan Comp фиксирана дозова комбинация е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложение

Препоръчаната доза на Diovan Comp X mg/Y mg е една филмирана таблетка дневно. Препоръчва се индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти. При всеки случай е необходимо да се прави покачващото титриране на дозата на отделните компоненти, за да се намали риска от хипотония и други нежелани реакции. Когато е уместно от клинична гледна точка, би могло да се обсъди директно преминаване от монотерапия към лечение с комбинация от фиксирани дози при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид, при условие че се следва препоръчаното титриране на дозите на отделните компоненти.

След започване на терапията трябва да се направи оценка на клиничния отговор спрямо Diovan Comp и ако не се постигне контрол на артериалното налягане, дозата може да се повиши чрез повишаване на отделните компоненти до максимална доза на Diovan Comp 320 mg/25 mg.

Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици.

При повечето пациенти максимален ефект се наблюдава в рамките на 4 седмици. Независимо от това, при някои пациенти може да е необходимо лечение 4-8 седмици. Това трябва да се има предвид при титрирането на дозата.

Ако след 8 седмици не се наблюдава съответен допълнителен антихипертензивен ефект на Diovan Comp 320 mg/25 mg, трябва да се обсъди лечение с допълнителен или алтернативен антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Diovan Comp може да се приема със или без храна и трябва да се приема с вода.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min). Поради хидрохлоротиазидната компонента Diovan Comp е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg (вж. точка 4.4). Diovan Comp е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не се налага промяна в дозировката при пациенти в старческа възраст.

Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Diovan Comp при деца под 18 години, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към валсартан, хидрохлоротиазид, други сулфонамидни производни или към някое от помощните вещества.
- Втори и трети триместър на бременността (точки 4.4 и 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), анурия.
- Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Промени в нивата на серумните електролити

Валсартан

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва да се мониторират съответно.

Хидрохлоротиазид

При лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се съобщава за случаи на хипокалиемия. Препоръчва се често мониториране на нивата на серумния калий.

Лечението с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се свързва с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, повишават екскрецията на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия. Екскрецията на

калций намалява под влиянието на тиазидните диуретици. Това може да доведе до хиперкалциемия.

Както при всички пациенти, получаващи диуретично лечение, е необходимо на подходящи интервали от време да се осъществява определяне на нивата на серумните електролити.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

Пациентите, получаващи тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, трябва да бъдат наблюдавани за поява на клинични признаци на воден или електролитен дисбаланс.

При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, като тези, които получават високи дози диуретици, в редки случаи след започване на терапия с Diovan Comp може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението с Diovan Comp.

Пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност или други състояния, при които е налице стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Приложението на Diovan Comp при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е проучвано. Следователно не може да се изключи, че поради инхибиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон прилагането на Diovan Comp може да бъде свързано с увреждане на бъбречната функция. Diovan Comp не трябва да се прилага при тези пациенти.

Стеноза на бъбречна артерия

Diovan Comp не трябва да се прилага за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти е възможно повишаване на стойностите на серумните нива на урея и креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с Diovan Comp, тъй като тяхната система ренин-ангиотензин не е активирана.

Аортна и митрална клапна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори е необходимо особено повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или от хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (ОХКМ).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс ≥ 30 ml/min (вж. точка 4.2). Препоръчва се периодично мониториране на серумните нива на калий, креатинин и пикочна киселина при прилагане на Diovan Comp при пациенти с бъбречно увреждане.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Diovan Comp при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза Diovan Comp трябва да се употребява с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематозес.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Тиазидните диуретици могат да понижат екскрецията на калций в урината и да доведат до интермитентно леко повишаване на нивата на серумния калций при липса на установено нарушение на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за подлежащ хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждането на изследвания на паратиреоидните функции.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако реакцията на фоточувствителност възникне в хода на лечението, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Бременност

Не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с АРБ се прецени като съществена, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни блокери. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Не се препоръчва едновременна употреба

Литий

Обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност са съобщени при едновременната употреба с АСЕ инхибитори и тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Поради липсата на опит от едновременна употреба на валсартан и литий тази комбинация не се препоръчва. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима.

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба

Други антихипертензивни агенти

Diovan Comp може да повиши ефикасността на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. АСЕ инхибитори, бета-блокери, калциеви антагонисти).

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини, но не до такава степен, че да бъдат спрени.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина >3 g/дневно и неселективни НСПВС

НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II рецепторните антагонисти, така и на хидрохлоротиазида при едновременно приложение. Освен това, едновременното прилагане на Diovan Comp и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция повишаване нивата на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Взаимодействия, свързани с валсартан

Не се препоръчва едновременна употреба

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други субстанции, които биха могли да повишат нивата на калий

Ако се прецени, че е необходим лекарствен продукт, който засяга калиевите нива в комбинация с валсартан, препоръчва се следене на плазмените нива на калий.

Липса на взаимодействия

При проучвания за лекарствени взаимодействия с валсартан не са установени клинично значими взаимодействия между валсартан и някои от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Diovan Comp (вж. "Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид").

Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид

Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба

Лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните ѝ).

Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията хидрохлоротиазид-валсартан, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия. Тези лекарствени продукти могат да потенцират ефекта на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes

- Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- Други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин i.v.)

Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, които могат предизвикат torsades de pointes.

Дигиталисови гликозиди

Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагниемия могат да се извият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

Калциеви соли и витамин D

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций.

Антидиабетни лекарства (перорални средства и инсулин)

Лечението с тиазидни диуретици може да окаже влияние върху глюкозния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозите.

Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Бета-блокери и диазоксид

Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на диазоксид.

Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните средства, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

Антихолинергични лекарствени препарати (напр. атропин, бипериден)

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните лекарствени продукти, вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха.

Амантадин

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Холестирамин и холестиполови смоли

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се нарушава в присъствието на анионообменни смоли.

Цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

Недеполяризиращи скелетномускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.

Циклоспорин

Едновременното прилагане с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.

Алкохол, анестетици и седативи

Възможно е да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.

Метилдопа

Има изолирани съобщения за случаи на хемолитична анемия при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.

Карбамазетин

Пациентите, приемащи хидрохлоротиазид едновременно с карбамазепин, могат да развият хипонатриемия. Поради тази причина такива пациенти трябва да бъдат предупредени за възможността от хипонатриемични реакции и да бъдат внимателно проследявани.

Йодни контрастни средства

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация е налице повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодния продукт. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АРБ е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателни; независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай че терапията с АРБ се преценява като много важна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АРБ по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3).

В случай на експозиция на АРБ след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали АРБ, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Налице е ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Изхождайки от фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални усложнения като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в човешкото мляко. Поради тази причина не се препоръчва прием на Diovan Comp по време на кърмене. Предпочита се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на Diovan Comp върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има предвид, че при шофиране и работа с машини е възможно понякога да настъпят замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при клинични проучвания и лабораторни находки, настъпващи по-често при валсартан плюс хидрохлоротиазид спрямо плацебо, както и отделните съобщения по време на постмаркетинговия период, са представени по-долу по системно-органични класове. Нежеланите реакции, за които се знае, че настъпват при прилагане на отделните съставки самостоятелно, но които не са наблюдавани при клиничните проучвания, могат да възникнат в хода на лечението с валсартан/хидрохлоротиазид.

Нежеланите реакции са подредени по честота, най-честите са първи, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Честота на нежеланите лекарствени реакции при валсартан/хидрохлоротиазид

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести	Дехидратация
---------	--------------

Нарушения на нервната система

Много редки	Замаяност
Нечести	Парестезии
С неизвестна честота	Синкоп

Нарушения на очите

Нечести	Замъгляване на зрението
---------	-------------------------

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести	Тинитус
---------	---------

Съдови нарушения

Нечести	Хипотония
---------	-----------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести	Кашлица
С неизвестна честота	Некардиогенен белодробен оток

Стомашно-чревни нарушения

Много редки	Диария
-------------	--------

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести	Миалгия
Много редки	Артралгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота	Нарушена бъбречна функция
----------------------	---------------------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести	Умора
---------	-------

Изследвания

С неизвестна честота	Повишаване на серумните нива на пикочна киселина, билирубин и креатинин, хипокалиемия, хипонатриемия, повишаване на азота в кръвта, неутропения
----------------------	---

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да бъдат потенциални нежелани реакции на Diovan Comp, дори да не са наблюдавани в хода на клиничните проучвания или по време на постмаркетинговия период.

Таблица 2. Честота на нежеланите лекарствени реакции при валсартан

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота	Понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Други реакции на свръхчувствителност/алергия, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	Повишаване на серумния калий
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Световъртеж
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Васкулит
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Коремна болка
Хепато-билиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Ангиедем, обрив, сърбеж
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции при хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се предписва широко от много години, често в дози, по-високи от дозата, прилагана при Diovan Comp. Следните нежелани реакции са били съобщени при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, като монотерапия:

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, потискане на костния мозък
Нарушения на имунната система	
Много редки	Реакции на свръхчувствителност
Психични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Главоболие
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	Постурална хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки	Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Загуба на апетит, умерено гадене и повръщане
Редки	Запек, стомашно-чревен дискомфорт
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза или жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други видове обрив
Редки	Фоточувствителност
Много редки	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожен лупус, подобни

	на лупус еритематодес кожни реакции, реактивация на кожен лупус еритематодес
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Импотентност

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да причини изразена хипотония, която може да доведе до понижаване на яснотата на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок. В допълнение, при предозиране с хидрохлоротиазидната съставка могат да възникнат следните признаци и симптоми: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитен дисбаланс, свързан със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на прием на лекарството и вида и тежестта на симптомите, стабилизирането на циркулаторния статус е от първостепенна важност. В случай на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се започне вливане на обемозаместващи и солеви разтвори.

Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа поради стабилното му свързване с плазмените протеини, от друга страна с диализа може да се постигне клирънс на хидрохлоротиазид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, валсартан и диуретици; АТС код: C09D A03.

Валсартан/хидрохлоротиазид

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) и хидрохлоротиазид 25 mg (6,8/5,7 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (60%) в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (25%) и хидрохлоротиазид 25 mg (27%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 80 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) в сравнение с валсартан 80 mg (3,9/5,1 mmHg) и валсартан 160 mg (6,5/6,2 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (51%) в сравнение с валсартан 80 mg (36%) и валсартан 160 mg (37%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и отделните съставки хидрохлоротиазид 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) и валсартан 80 mg (8,8/8,6 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН BP <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg), е значимо по-висок с

валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (64%) в сравнение с плацебо (29%) и хидрохлоротиазид (41%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (5,6/2,1 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (АН <140/90 mmHg или понижение на САА $\geq$ 20 mmHg или понижение на ДАН $\geq$ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (25%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 160 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) в сравнение с валсартан 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата в понижението на АН между дозите от 160/25 mg и 160/12,5 mg също достига статистическа значимост. В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение $\geq$ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (68%) и 160/12,5 mg (62%) в сравнение с валсартан 160 mg (49%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) и 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (12,7/9,3 mmHg) и валсартан 160 mg (12,1/9,4 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение $\geq$ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (81%) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (76%) в сравнение с плацебо (29%) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (41%), хидрохлоротиазид 25 mg (54%), и валсартан 160 mg (59%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (5,6/2,1 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (АН <140/90 mmHg или понижение на САА $\geq$ 20 mmHg или понижение на ДАН $\geq$ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50%) в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (25%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 160 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) в сравнение с валсартан 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата в понижението на АН между дозите от 160/25 mg и 160/12,5 mg също достига статистическа значимост. В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение $\geq$ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (68%) и 160/12,5 mg (62%) в сравнение с валсартан 160 mg (49%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията

валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) и 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (12,7/9,3 mmHg) и валсартан 160 mg (12,1/9,4 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (81%) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (76%) в сравнение с плацебо (29%) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (41%), хидрохлоротиазид 25 mg (54%), и валсартан 160 mg (59%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на АН с валсартан 320 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) в сравнение с валсартан 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Разликата в понижението на АН между дозите от 320/25 mg и 320/12,5 mg също достига статистическа значимост. В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (75%) и 320/12,5 mg (69%) в сравнение с валсартан 320 mg (53%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) и 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) в сравнение с плацебо (7,0/5,9 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (14,5/10,8 mmHg) и валсартан 320 mg (13,7/11,3 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (85%) и 320/12,5 mg (83%) в сравнение с плацебо (45%) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (60%), хидрохлоротиазид 25 mg (66%) и валсартан 320 mg (69%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на АН с валсартан 320 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) в сравнение с валсартан 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Разликата в понижението на АН между дозите от 320/25 mg и 320/12,5 mg също достига статистическа значимост. В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (75%) и 320/12,5 mg (69%) в сравнение с валсартан 320 mg (53%).

В двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) и 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) в сравнение с плацебо (7,0/5,9 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (14,5/10,8 mmHg) и валсартан 320 mg (13,7/11,3 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (диастолно АН <90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg), е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 320/25 mg (85%) и 320/12,5 mg (83%) в сравнение с плацебо (45%) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (60%), хидрохлоротиазид 25 mg (66%) и валсартан 320 mg (69%).

В контролирани клинични проучвания с валсартан + хидрохлоротиазид се наблюдава доза-зависимо понижаване на нивата на серумния калий. Понижението в нивата на серумния калий е по-често при пациентите, приемащи 25 mg хидрохлоротиазид, отколкото при тези, приемащи 12,5 mg хидрохлоротиазид. В контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлоротиазид калий-понижаващият ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от калий-съхраняващият ефект на валсартан.

На този етап не са известни ползите от комбинацията на валсартан с хидрохлоротиазид по отношение на сърдечно-съдовата смъртност и болестност.

Епидемиологични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова смъртност и болестност.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (АТ II) антагонист. Той действа селективно върху АТ1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на АТ1 рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните АТ2 рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на АТ1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към АТ1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към АТ1 рецептора, отколкото към АТ2 рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира АСЕ (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху АСЕ и не засилват действието на брадикинин или субстанция Р, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания, където валсартан е сравнен с АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ($P < 0,05$) по-малка при пациенти, лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с АСЕ инхибитор (2,6% срещу 7,9% респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5% от проучваните лица, получаващи валсартан, и 19,0% от получаващите тиазиден диуретик имат кашлица, в сравнение с 68,5% от лицата, лекувани с АСЕ инхибитор ($P < 0,05$).

Приложението на Diovan при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота. При повечето пациенти след еднократен перорален прием началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пикът на понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа.

Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием максимално понижаване на артериалното налягане при всяка една от дозите се постига в рамките на 2-4 седмици и се задържа в хода на дългосрочна терапия. Значимо допълнително понижаване на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с rebound-хипертония или с други нежелани клинични събития.

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) оценява намаляването на отделянето на албумин в урината (UAE) с валсартан (80-160 mg/ден) в сравнение с амлодипин (5-10 mg/ден), при 332 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже) с микроалбуминурия (валсартан: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; амлодипин: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). След 24 седмици UAE е намалена ($p < 0,001$) с 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително с 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижаване в двете групи.

Проучването Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) с диабет

тип 2, албуминурия (средна стойност=102 µg/min; 20-700 µg/min) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин=80 µmol/l). Пациентите са рандомизирани с една от 3-те дози валсартан (160, 320 и 640 mg/ден) и лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на проучването е да установи оптималната доза валсартан за редуциране на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2. След 30 седмици процентната промяна в UAE е значително намалена с 36% от изходната стойност с валсартан 160 mg (95% CI: 22 до 47%) и с 44% с валсартан 320 mg (95% CI: 31 до 54%). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинично значими редукции на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2.

Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува високоафинитетен рецептор, който е основно свързващо място за тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталното извито каналче. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na⁺Cl⁻ симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl⁻, и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазмения обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, така че при едновременно прилагане с валсартан редукцията на серумния калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдаваната при монотерапия с хидрохлоротиазид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан/хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид е намалена с около 30% при едновременно прилагане с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява значително при едновременно прилагане с хидрохлоротиазид. Наблюдаваното взаимодействие не оказва влияние при употреба на комбинацията валсартан и хидрохлоротиазид, тъй като контролирани клинични проучвания са показали явен антихипертензивен ефект, по-голям от постигнатия при активните вещества, приложени поотделно или при плацебо.

Валсартан

Абсорбция

След перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава със или без храна.

Разпределение

Обемът на разпределение на валсартан при състояние на насищане след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан е в голяма степен свързан със серумните протеини (94-97%), предимно със серумния албумин.

Биотрансформация

Валсартан не се биотрансформира в голяма степен, тъй като само около 20% от дозата се открива като метаболити. В плазмата е установен хидроксиметаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Екскреция

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира предимно с фекалиите (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата), главно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/час и неговият бъбречен клирънс е 0,62 l/час (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ($t_{\max}$ около 2 ч), със сходни характеристики както при суспензията, така и при таблетната лекарствена форма. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорален прием е 60-80%. Съобщава се, че едновременният прием с храна води както до намаляване, така и до повишаване на системната наличност на хидрохлоротиазид в сравнение с прием на гладно. Размерът на тези ефекти не е голям и има малко клинично значение. Покачването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. При многократно дозиране няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид, а при еднократен дневен прием акумулацията е минимална.

Разпределение

Кинетиката на разпределение и елиминиране като цяло е описана от биекспоненциална функция на разпад. Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg.

Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 1,8 пъти повече, отколкото в плазмата.

Екскреция

При хидрохлоротиазид >95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Терминалният полуживот е 6-15 часа.

Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с младите пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост. Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

При прилагане на препоръчаната доза на Diovan Comp не се изисква коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс 30-70 ml/min.

Няма данни за прилагането на Diovan Comp при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) и при пациенти на диализа. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа, докато хидрохлоротиазид може да бъде очистен чрез диализа.

Бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Както може да се очаква при вещество, чийто клирънс се осъществява почти изцяло от бъбреците, бъбречната функция има значителен ефект върху кинетиката на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Във фармакокинетично изпитване при пациенти с лека (n=6) до умерена (n=5) чернодробна дисфункция експозицията на валсартан се повишава приблизително 2 пъти спрямо здрави доброволци.

Липсват данни за употребата на валсартан при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точка 4.3). Чернодробните заболявания не повлияват значимо фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан + хидрохлоротиазид след перорално приложение е изследвана при плъхове и мармозетки в проучвания, продължаващи до шест месеца. Не са установени данни, които биха могли да изключат приложението на терапевтични дози при хора.

Измененията, причинени от комбинацията в проучванията за хронична токсичност, е по-вероятно да са предизвикани от валсартан. Токсикологичният прицелен орган е бъбрекът, като реакцията е по-изразена при мармозетки, отколкото при плъхове. Комбинацията води до бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, покачване на плазмената урея, плазмения креатинин и серумния калий, увеличаване на обема на урината и електролитите в урината от 30 mg/kg/ден валсартан + 9 mg/kg/ден хидрохлоротиазид при плъхове и 10 + 3 mg/kg/ден при мармозетки), вероятно по механизма на нарушена бъбречна хемодинамика. При плъхове тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При мармозетки тези дози съответстват на 0,3 и 1,2 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg.)

Високи дози на комбинацията валсартан – хидрохлоротиазид предизвикват намаляване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит от 100 + 31 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозетки). При плъхове тези дози съответстват на 3,0 и 12 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При мармозетки тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки се наблюдава увреждане на стомашната лигавица (от 30 + 9 mg/kg/ден). Комбинацията също така води до хиперплазия на аферентните артериоли в бъбреците (при 600 + 188 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозетки). При мармозетки дозите съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При плъхове тези дози съответстват на 18 и 73 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg).

Споменатите по-горе ефекти вероятно се дължат на високите дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индуцираната инхибция на отделянето на ренин и стимулация на ренин-продуциращи клетки) и се срещат и при АСЕ инхибиторите. Тези данни вероятно нямат практическо значение по отношение на терапевтичното приложение на валсартан при хора.

Комбинацията валсартан – хидрохлоротиазид не е проучвана за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност, тъй като липсват доказателства за взаимодействие между двете субстанции. Независимо че тестовете са провеждани поотделно за валсартан и хидрохлоротиазид, не са установени доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и и пациент с тегло 60 kg). При прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци се наблюдават сходни находки. В проучванията за ембриофетално развитие (Фаза II) липсват доказателства за тератогенност при прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци, въпреки това е била наблюдавана фетотоксичност, свързана с майчина токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.2 Несъвместимости

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.3 Срок на годност

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.4 Специални условия на съхранение

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.5 Данни за опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 320 mg/25 mg филмирани таблетки
Валсартан/хидрохлоротиазид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.
Всяка филмирана таблетка съдържа 320 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.
Всяка филмирана таблетка съдържа 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 320 mg/25 mg филмирани таблетки
Валсартан/хидрохлортиазид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Diovan Comp и свързани с него имена (вж. Приложение I) 320 mg/25 mg филмирани таблетки

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
Валсартан/хидрохлоротиазид (Valsartan/hydrochlorothiazide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Diovan Comp и за какво се използва
2. Преди да приемете Diovan Comp
3. Как да приемате Diovan Comp
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Diovan Comp
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА DIOVAN COMP И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Diovan Comp филмирани таблетки съдържа две активни вещества, наречени валсартан и хидрохлоротиазид. И двете вещества спомагат за контрола на високото кръвно налягане (хипертония)

- **Валсартан** принадлежи към група лекарства, наречени “ангиотензин II рецепторни блокери”, и се използва за понижаване на високо артериално налягане. Ангиотензин II е вещество, предизвикващо свиване на кръвоносните съдове, което се намира в тялото и може да причини високо артериално налягане. Валсартан действа чрез блокиране на ангиотензин II. Това води до разширяване на кръвоносните съдове и понижаване на артериалното налягане.
- **Хидрохлоротиазид** принадлежи към група лекарства, наречени тиазидни диуретици (известни също като “обезводняващи таблетки”). Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също понижава кръвното налягане.

Diovan Comp се използва за лечение на високо кръвно налягане при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно при самостоятелно прилагане на отделните вещества.

Високото артериално налягане повишава натоварването на сърцето и артериите. Ако не се лекува, то може да увреди кръвоносните съдове на мозъка, сърцето и бъбреците, и да причини инсулт, сърдечна недостатъчност или бъбречна недостатъчност. Високото артериално налягане

повишава опасността от сърдечни инфаркти. Понижаването на артериалното Ви налягане до нормалното намалява опасността от развитие на тези нарушения.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ DIOVAN COMP

Не приемайте Diovan Comp:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към валсартан, хидрохлоротиазид, сулфонамидни производни (вещества, химично сходни с хидрохлоротиазид) или към някоя от останалите съставки на Diovan Comp.
- ако сте бременна **след 3-ия месец** (добре е също така да се избягва Diovan Comp и при ранна бременност – вижте раздел “Бременност”).
- ако имате **тежко** чернодробно заболяване.
- ако имате **тежко** бъбречно заболяване.
- ако не можете да уринирате.
- ако сте на диализа.
- ако имате по-ниски от нормалните нива на калий или натрий в кръвта, или ако имате твърде високи нива на калций в кръвта, въпреки лечението.
- ако имате подагра.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, не приемайте това лекарство и говорете с Вашия лекар.

Обърнете специално внимание при употребата на Diovan Comp

- ако приемате калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарства, които повишават нивата на калия в кръвта, като например хепарин. Необходимо е Вашият лекар редовно да проследява нивата на калий в кръвта Ви.
- ако имате ниски нива на калий в кръвта.
- ако имате диария или тежко повръщане.
- ако приемате високи дози обезводняващи таблетки (диуретици).
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако страдате от стесняване на бъбречната артерия.
- ако наскоро сте получили нов бъбрек.
- ако страдате от хипералдостеронизъм – болест, при която Вашите надбъбречни жлези образуват твърде голямо количество от хормона алдостерон. В този случай употребата на Diovan Comp не се препоръчва.
- ако имате чернодробно или бъбречно заболяване.
- ако имате температура, обрив и болки по ставите, които могат да бъдат симптоми на системен лупус еритематодес (СЛЕ, автоимунно заболяване).
- ако имате диабет, подагра, високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта.
- ако сте имали алергични реакции при прием на други лекарства, понижаващи кръвното налягане от този лекарствен клас (ангиотензин II рецепторни блокери) или ако имате алергия или астма.
- може да причини повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце.

Не се препоръчва употребата на Diovan Comp при деца и юноши (под 18-годишна възраст).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че сте (или е възможно да бъдете) бременна. Diovan Comp не се препоръчва в периода на ранната бременност и не трябва се приема, ако сте бременна повече от 3 месеца, тъй като може да причини сериозно увреждане на бебето Ви, ако се употребява в този период (вижте раздел “Бременност”).

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Ефектът от лечението може да се повлияе от приемането на други лекарства едновременно с Diovan Comp. Може да е необходимо да се промени дозировката, да се предприемат други предпазни мерки или в отделни случаи да се спре лечението с някои от лекарствата. Това важи особено за следните лекарства:

- литий – лекарство, което се използва за лечение на някои психиатрични заболявания;
- лекарства, които повлияват или могат да бъдат повлияни от нивото на калия в кръвта, като дигоксин – лекарство контролиращо сърдечния ритъм, някои антипсихотици
- лекарства, които могат да повишат количеството на калия в кръвта, като калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства, хепарин
- лекарства, които могат да понижат количеството на калия в кръвта, като кортикостероиди, някои лаксативи
- диуретици (обезводняващи таблетки), лекарства за лечение на подагра, като алопуринол, витамин D и калциеви добавки, лекарства за лечение на диабет (перорални средства или инсулин)
- други лекарства за понижаване на кръвното налягане като бета-блокери или метилдопа, или лекарства, които свиват кръвоносните съдове или стимулират сърцето, като норадреналин или адреналин
- лекарства, които повишават кръвната захар, като диазоксид
- лекарства за лечение на рак, като метотрексат или циклофосфамид
- болкоуспокояващи
- лекарства за лечение на артрит
- мускулни релаксанти, като тубокурарин
- антихолинергични лекарства, като атропин и бипериден
- амантадин (лекарство, което се използва за предпазване от грип)
- холестирамин и коlestипол (лекарства, които се използват за лечение на високите нива на триглицеридите в кръвта)
- циклоспорин – лекарство, което се използва при органна трансплантация за предотвратяване на отхвърляне на органа
- някои антибиотици (тетрациклини), анестетици и седативи
- карбамазепин – лекарство, което се използва за лечение на гърчови състояния

Прием на Diovan Comp с храна и напитки

Вие може да приемате Diovan Comp със или без храна.

Избягвайте приема на алкохол, докато не се консултирате с Вашия лекар. Алкохолът може да предизвика допълнително понижение на кръвното Ви налягане и/или да повиши риска от това да се чувствате замаяни или да Ви прилошее.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

- **Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна или е възможно да забременеете.**

Вашият лекар обикновено ще Ви посъветва да престанете да приемате Diovan Comp, преди да забременеете или веднага след като научите, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Diovan Comp. Diovan Comp не се препоръчва в периода на ранната бременност и не трябва да се приема след 3-тия месец, тъй като може да причини сериозни увреди на бебето Ви, ако се употребява след 3-тия месец на бременността.

- **Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите.**

Diovan Comp не се препоръчва за майки кърмачки и Вашият лекар може да Ви предпише друго лечение, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или родено недоносено.

Шофиране и работа с машини

Преди шофиране, работа с машини или други дейности, изискващи пълна концентрация, се уверете, че знаете как реагирате на ефектите на Diovan Comp. Подобно на много други лекарства за високо артериално налягане Diovan Comp може да причини замаяност или да повлияе върху съсредоточаването в някои случаи.

Важна информация относно някои от съставките на Diovan Comp

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ DIOVAN COMP

Винаги приемайте Diovan Comp точно както Ви е казал Вашият лекар. Това ще Ви помогне да получите най-добри резултати и ще намали риска от нежелани лекарствени реакции. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Пациентите с високо артериално налягане не винаги разпознават симптомите на това заболяване. Мнозина от тях се чувстват нормално. Затова е важно да спазвате назначените Ви от Вашият лекар контролни срещи, дори и когато се чувствате добре.

Вашият лекар ще Ви каже точно колко таблетки Diovan Comp да приемете. В зависимост от това как се повлиявате от лечението Вашият лекар ще повиши или намали дозата Ви.

- Обичайната доза на Diovan Comp е една таблетка дневно.
- Не променяйте дозата и не спирайте да приемате таблетките, без да се консултирате с Вашия лекар.
- Лекарството трябва да се приема по едно и също време всеки ден, обикновено сутринта.
- Можете да приемате Diovan Comp със или без храна.
- Преглътнете таблетката с чаша вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза Diovan Comp

При силна замаяност и/или припадък легнете и незабавно се свържете с лекуващия Ви лекар. Ако случайно сте приели по-голямо количество от лекарството, свържете се с Вашия лекар, фармацевт или болница.

Ако се пропуснали да приемете Diovan Comp

Ако сте забравили да приемете една доза, приемете я веднага, след като се сетите. Ако е почти време за следващата доза, пропуснете невзетата доза.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Diovan Comp

Прекратяването на лечението с Diovan Comp може да влоши кръвното Ви налягане. Не спирайте да приемате лекарството си, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Diovan Comp може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тези нежелани реакции може да настъпят с честота, определена както следва:

- много чести: засягат повече от 1 потребител на 10;
- чести: засягат 1 до 10 потребители на 100;
- нечести: засягат 1 до 10 потребители на 1 000;
- редки: засягат 1 до 10 потребители на 10 000;
- много редки: засягат по-малко от 1 потребител на 10 000;
- с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да налагат незабавна лекарска намеса:

Съобщете незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми на ангионевротичен оток, например:

- подуване на лицето, езика или фаринкса
- трудности при преглъщане
- копривна треска и затруднено дишане

Други нежелани реакции включват:

Нечести

- кашлица
- ниско кръвно налягане
- прималяване
- дехидратация (със симптоми на жажда, сухи уста и език, рядко уриниране, тъмно оцветена урина, суха кожа)
- мускулна болка
- умора
- изтръпване или вкочаняване
- замъглено зрение
- шум (напр. свистене, бръмчене) в ушите

Много редки

- замаяност
- диария
- болки по ставите

С неизвестна честота

- затруднено дишане
- силно намаляване на обема на отделената урина
- ниски нива на натрия в кръвта (понякога с гадене, умора, обърканост, безпокойство, конвулсии)
- ниски нива на калия в кръвта (понякога с мускулна слабост, мускулни спазми, абнормален сърдечен ритъм)
- понижен брой на белите кръвни клетки в кръвта (със симптоми като температура, инфекции на кожата, възпалено гърло или язви в устата вследствие на инфекции, слабост)
- повишаване на стойностите на билирубина в кръвта (което може в тежки случаи да доведе до пожълтяване на кожата и очите)
- повишаване на стойностите на кръвния азот и на креатинина в кръвта (което може да е белег на нарушена бъбречна функция)
- повишаване на стойностите на пикочната киселина в кръвта (което в тежки случаи може да предизвика подагра)
- синкоп (загуба на съзнание)

Нежелани реакции, които са съобщени при самостоятелно прилагане на валсартан и хидрохлоротиазид, но не са наблюдавани при Diovan Comp:

Валсартан

Нечести

- виене на свят
- коремна болка

С неизвестна честота

- обрив по кожата със или без сърбеж, съчетан с някой от следните признаци и симптоми: температура, болки по ставите, мускулни болки, подуване на лимфните възли и/или грипозни симптоми
- обрив, червено-виолетови петна, температура, сърбеж (симптоми на възпаление на кръвоносните съдове)
- понижен брой на тромбоцитите в кръвта (понякога с необичайно кървене или насиняване)
- високи нива на калия в кръвта (понякога с мускулни спазми, абнормален сърдечен ритъм)
- алергични реакции (със симптоми като обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност)
- подуване предимно в областта на лицето и гърлото, обрив, сърбеж
- повишаване на показателите за чернодробна функция
- намаляване на хемоглобина и на броя на червените кръвни клетки (което в съчетание, в тежки случаи, може да доведе до анемия)
- бъбречна недостатъчност

Хидрохлоротиазид

Чести

- сърбящ обрив и други видове обрив
- понижен апетит
- умерено гадене и повръщане
- световъртеж, виене на свят при изправяне
- импотентност

Редки

- оток и образуване на мехури по кожата (вследствие на повишена чувствителност към слънцето)
- запек, стомашен или чревен дискомфорт, чернодробни нарушения (пожълтяване на кожата или очите)
- неправилен сърдечен ритъм
- главоболие
- нарушения на съня
- лошо настроение (депресия)
- понижен брой на тромбоцитите в кръвта (понякога с кървене или подкожни насинявания)

Много редки

- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, червено-виолетови петна, температура
- сърбеж и зачервяване на кожата
- образуване на мехури по устните, очите или устата
- белене на кожата

- температура
- обрив по лицето, съчетан с болки по ставите
- мускулни нарушения
- температура (кожен лупус еритематодес)
- силна болка в горната част на стомаха; липса или намален брой на различни кръвни клетки
- тежки алергични реакции
- затруднено дишане
- белодробна инфекция; задух

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ DIOVAN COMP

- Съхранявайте на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Diovan Comp след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- [Условия за съхранение – да се попълни съгласно националните изисквания]
- Не използвайте Diovan Comp, ако забележите, че опаковката е повредена или има белези на подправяне.
- Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Diovan Comp

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Как изглежда Diovan Comp и какво съдържа опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите членки на ЕЕО под следните имена:

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Дата на последно одобрение на листовката {мм/гггг}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]