

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATEL, DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH
STÁTECH**

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyslený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	film-coated tablets	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovane 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovane 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co- Novacard 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co- Novacard 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Kypr	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Kypr	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Kypr	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Česká republika	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Česká republika	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Česká republika	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 80 mg/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 160 mg/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 320 mg/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Estonsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Estonsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Estonsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Estonsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Estonsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 80mg/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 160mg/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 320mg/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Finsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cotareg 80mg/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cotareg 160mg/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cordinate plus 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cordinate plus 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cordinate plus 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	provas 80 comp 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	provas 160 comp 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	provas 320 comp 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Dalzad (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Dalzad (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Dalzad (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Maďarsko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan HCT 80/12,5 mg filmdobletta	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan HCT 160/12,5 mg filmdobletta	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan HCT 160/25 mg filmdobletta	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhaen Ø	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 80mg/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhaen Ø	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 160mg/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhaen Ø	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 320mg/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhaen Ø	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhaen Ø	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160 mg/12,5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320 mg/12,5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Tareg 80 mg/12,5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Tareg 160 mg/12,5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Tareg 320 mg/12,5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartanum + hydrochlorothiazidum	CORIXIL 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartanum + hydrochlorothiazidum	CORIXIL 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cotareg 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cotareg 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartanum + hydrochlorothiazidum	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Itálie	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Lotyšsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Lotyšsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Lotyšsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Lotyšsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Lotyšsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/12,5	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Nizozemí	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Norsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan (80 + 12,5 mg)	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan (160 + 12,5 mg)	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan (320 + 12,5 mg)	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan	80/12,5 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg, comprimate filmate	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160 mg/12,5 mg, comprimate filmate	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimate filmate	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Czech Republic	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Czech Republic	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Czech Republic	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diován 80mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diován 160mg/12,5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diován 320/12,5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosán 80mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosán 160mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosán 320mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Kalpress Plus 80mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Kalpress Plus 160mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Kalpress Plus 320mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Miten Plus 80mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Miten Plus 160mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyslený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Miten Plus 320mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Novasán 80mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Novasán 160mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Novasán 320mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	potahované tablety	perorální

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>INN</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	valsartanum + hydrochlorothiazidum	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	potahované tablety	perorální

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU DIOVAN COMP A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Diovan Comp obsahuje valsartan a hydrochlorothiazid. Valsartan je perorálně účinný blokátor receptoru angiotensinu II (ARB) a hydrochlorothiazid (HCTZ) je diuretikum. Tato kombinace je vhodná u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován monoterapií valsartanem. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) posoudil množství rozporných oblastí v údajích o přípravku Diovan.

Oddíl 4.1 – Terapeutické indikace (schválené terapeutické indikace viz příloha III)

„Léčba esenciální hypertenze u dospělých“

Údaje ze 2 faktoriálních klinických studií a 6 klinických studií fáze III s pacienty nereagujícími na léčbu prokázaly, že valsartan podávaný v kombinaci s HCTZ je účinný při snižování krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí bez jakýchkoli dalších obav týkajících se bezpečnosti a snášenlivosti. Účinnost kombinace valsartanu a HCTZ byla dlouhodobá (1–3 roky), aniž by byly ve srovnání s krátkodobou léčbou pozorovány nějaké závažné nežádoucí účinky. Kombinace valsartanu a HCTZ byla obecně dobře snášena a profily nežádoucích příhod a nežádoucích účinků léčivého přípravku odpovídaly farmaceutické skupině. Rovněž bezpečnostní profil složek přípravku mohl být posouzen jako dobře známý. Výbor CHMP nakonec v souladu s nedávno ukončeným posuzovacím řízením týkajícím se přípravku Cozaar Comp doporučil, aby byl „antagonista angiotensinu II“ v této indikaci změněn na „valsartan“.

Výbor CHMP přijal toto znění:

„Fixní kombinace dávek přípravku Diovan Comp je indikována u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován monoterapií valsartanem nebo hydrochlorothiazidem.“

Oddíl 4.2 – Dávkování a způsob podání

Výbor CHMP zjistil v tomto oddíle několik sporných bodů.

První sporný bod se týká návrhu upravit dávkování pro větší síly dávky. Zdůrazňuje, že přímá změna léčby by měla být provedena pouze u pacientů, kteří jsou léčeni monoterapií valsartanem. Údaje ze dvou faktoriálních studií a „pokyny pro klinický výzkum léčivých přípravků používaných k léčbě hypertenze“ podporují přímou změnu z monoterapie na fixní kombinaci 160/25 mg nebo 320/12,5–25 mg u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován monoterapií buď valsartanem, nebo hydrochlorothiazidem.

Výbor CHMP nenalezl dostatečné důvody k podpoření návrhu změny z monoterapie HCTZ na kombinaci obsahující 160 mg nebo 320 mg valsartanu, jako vhodnější shledal postupnou titraci dávky. Druhou otázkou v seznamu nevyřešených otázek byla postupná titrace. Jelikož u části pacientů lze dosáhnout kontroly krevního tlaku zvýšením pouze jedné složky přípravku a vzhledem k otázce bezpečnosti, pokud jde o nežádoucí účinky při titraci dávky u obou složek přípravku, doporučil výbor CHMP titraci pouze jedné složky v jednom časovém okamžiku.

Výbor CHMP přijal toto znění:

„Doporučená dávka přípravku Diovan Comp X mg/ Y mg je jedna potahovaná tableta jednou denně. Doporučuje se titrace dávky jednotlivých složek přípravku. V každém případě je třeba sledovat zvyšování dávky jednotlivých složek pro následující dávku, aby se snížilo riziko hypotenze a jiných nežádoucích účinků.“

Je-li u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován monoterapií buď valsartanem, nebo hydrochlorothiazidem, klinicky vhodné změnit monoterapii na fixní kombinaci, je třeba dodržovat doporučený postup titrace dávek jednotlivých složek.

Klinická reakce na přípravek Diovan Comp musí být vyhodnocena po zahájení léčby a, jestliže krevní tlak zůstává nekontrolován, může být dávka zvýšením jedné nebo druhé složky zvýšena na maximální dávku přípravku Diovan Comp 320 mg/25 mg.“

Třetí otázka se zabývala současným postupem vzájemného uznávání souhrnu údajů o přípravku, který omezuje použití kombinace valsartan/HCTZ 160/25 a 320/25 mg u pacientů, jejichž střední diastolický tlak v sedě (MSDBP) je ≥ 100 mmHg. Vzhledem k evropským pokynům k léčbě hypertenze (Mancia a kol., Eur Heart J 2007; 28(12):1462–536) není již nadále oprávněná. Rovněž je třeba vzít v úvahu celkový příznivý poměr přínosů a rizik kombinace valsartan/HCTZ 160/25 mg a 320/25 mg.

Aby vyhodnotil případné odstranění současného omezení, provedl výbor CHMP hodnocení údajů o účinnosti a bezpečnosti z analýzy podskupin u pacientů s výchozí hodnotou MSDBP < 100 mmHg a MSDBP ≥ 100 mmHg. Výbor CHMP konstatoval, že léčebné účinky u pacientů s vyšší výchozí hodnotou krevního tlaku byly větší, a došel k závěru, že omezení použití kombinace valsartan/HCTZ 160/25 a 320/25 mg u pacientů s výrazně zvýšeným krevním tlakem již není nadále oprávněné.

Čtvrtá otázka se týkala doby maximálních účinků. Výbor CHMP se shodl na tom, že pro všechny síly bylo od 4. do 8. týdne ve studiích na pacientech nereagujících na jinou léčbu ve srovnání s faktoriálními studiemi pozorováno větší snížení systolického i diastolického krevního tlaku. Klinické údaje nicméně prokazují, že antihypertenzní účinek všech dávek kombinace valsartan/HCTZ je výrazně přítomen po dobu 2 týdnů a maximálních účinků je dosaženo během 4 týdnů. K doložení tohoto důkazu byly předloženy dvě studie: placebem kontrolované studie a studie na pacientech nereagujících na léčbu monoterapií valsartanem.

Výbor CHMP se nakonec shodl na tomto znění: „*Antihypertenzní účinek je výrazně přítomen po dobu 2 týdnů. U většiny pacientů jsou maximální účinky pozorovány během 4 týdnů. U některých pacientů je nicméně zapotřebí 4–8 týdnů léčby. Při titraci dávky je třeba vzít tuto skutečnost v úvahu*“.

V otázce nejvyšší dávky se výbor CHMP shodl na tomto znění:

„*Jestliže po 8 týdnech léčby není pozorován žádný další významný účinek přípravku Diovan Comp 320 mg/25 mg, je třeba zvážit léčbu dalším nebo alternativním antihypertenzním léčivým přípravkem (viz oddíl 5.1)*“.

Pokud jde o *poškození jater*, je většina valsartanu vylučována jako nezměněné léčivo žlučí prostřednictvím jater. Vzhledem k tomu, že valsartan by neměl být podáván pacientům s těžkým poškozením jater, biliární cirhózou a cholestázou, doporučil výbor CHMP začlenit křížové odkazy do oddílů 4.3, 4.4 a 5.2.

Oddíl 4.3 – Kontraindikace

V oddíle kontraindikace byly výrazné rozdíly.

Ve všech členských státech nebyly zahrnuty tyto kontraindikace :

- *jaterní encefalopatie*
- *obstrukce žlučových cest*
- *dna*
- *Addisonova choroba*

Tyto kontraindikace byly v upravených informacích o přípravku vypuštěny, jelikož výbor CHMP našel dostatečné zdůvodnění a shodl se na tom, že tyto čtyři kontraindikace budou vypuštěny.

Pokud jde o použití přípravku Diovan Comp během těhotenství a kojení, rozhodl výbor CHMP vypustit v upraveném souhrnu údajů o přípravku kojení jako kontraindikaci.

Antagonisté AIIIR (receptorů angiotensinu II) by neměli být kontraindikováni v průběhu kojení.

Přestože je hydrochlorothiazid vylučován do mateřského mléka, neospravedlňuje to kontraindikaci.

Oddíl 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud jde o pacienty, kteří mají nedostatek sodíku a/nebo nedostatečný objem tekutin, shodl se výbor CHMP na vypuštění poslední věty tohoto odstavce s tím, že se jedná o učebnicovou znalost:

„*Varovné známky nerovnováhy tekutin nebo elektrolytů jsou suchost v ústech, žízeň, slabost, letargie,*

ospalost, neklid, bolesti svalů nebo svalové křeče, svalová slabost, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy, jako je nevolnost nebo zvracení.“

Výbor CHMP doporučil zařadit do tohoto oddílu „fotosenzitivita s hydrochlorothiazidem“ s křížovým odkazem na oddíl 4.8 a zvláštní upozornění ohledně vyšetření funkce příštítných tělísek. Zvláštní upozornění pro sportovce bylo vypuštěno, neboť výbor CHMP se domníval, že léky by neměly být užívány ke sportovním účelům.

Oddíl 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V souladu s doporučením výboru CHMP byla zařazena interakce s valsartanem a interakce s hydrochlorothiazidem. Kromě toho byl vypuštěn odstavec týkající se interakce s tetracyklinem. Pokud jde o současné užívání alkoholu během podávání přípravku Diovan Comp, bylo projednáno tvrzení: *může se vyskytnout zesílení ortostatické hypotenze.*

Výbor CHMP zvážil možnost uvést v tomto oddíle text týkající se transportních bílkovin zapojených do příjmu a eliminace valsartanu a hydrochlorothiazidu. Držitel rozhodnutí o registraci odůvodnil volbu nezahrnout informaci o zapojení transportních bílkovin do oddílu 4.5 souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Diovan Comp v souladu s výsledkem řízení o přípravku Diovan.

Výbor CHMP se shodl na tom, že do sjednocených informací o přípravku zahrne interakci přípravku Diovan Comp s přípravkem Metformin a jodovými kontrastními látkami.

Oddíl 4.6 – Těhotenství a kojení

Sjednocené znění pro antagonisty receptorů angiotensinu II (AIIRA) týkající se těhotenství bylo uvedeno v říjnu 2007 (doporučení pracovní skupiny pro farmakovigilanci Evropské agentury pro léčivé přípravky týkající se použití inhibitorů ACE a AIIRA v těhotenství). Na základě připomínek pracovní skupiny pro odbornou revizi dokumentů (QRD) k přípravku Diovan a k textu označení tříd, pokud jde o použití AIIRA během těhotenství, byl zaveden oddíl 4.6. Výbor CHMP tento oddíl v zájmu srozumitelnosti upravil a shodl se na zahrnutí informací o thiazidu.

Oddíl 4.8 – Nežádoucí účinky

Výbor CHMP se shodl na tom, aby byl zařazen nežádoucí účinek *selhání ledvin*, jak je uveden v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Diovan. Zařazení *synkopy* v oddíle 4.8 je rovněž odůvodněné. Podle „pokynu k souhrnům údajů o přípravku“ zařadil výbor CHMP nežádoucí účinek synkopa do skupiny četnosti výskytu „není známa“.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

– předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

– souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly předloženy držiteli rozhodnutí o registraci, byly hodnoceny na základě dostupné dokumentace a vědeckých diskusí v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Diovan Comp a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I). Znění souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací jsou uvedena v příloze III.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 80 mg/12,5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 160 mg/12,5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 160 mg/25 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 320 mg/12,5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 320 mg/25 mg potahované tablety

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 80 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.
Jedna tableta obsahuje 160 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.
Jedna tableta obsahuje 160 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.
Jedna tableta obsahuje 320 mg valsartanum a 12,5 mg hydrochlorothiazidum.
Jedna tableta obsahuje 320 mg valsartanum a 25 mg hydrochlorothiazidum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.
[doplní se národní údaje]

3. LÉKOVÁ FORMA

[doplní se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze dospělých pacientů.

Fixní kombinace Diovan Comp je indikována u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven monoterapií valsartanem nebo hydrochlorothiazidem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Diovan Comp X mg/Y mg je jedna potahovaná tableta denně. Je doporučena titrace dávky jednotlivých složek. Titrace jednotlivých složek na další vyšší dávku by měla být v každém případě provedena tak, aby bylo minimalizováno riziko hypotenze a dalších nežádoucích účinků.

Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážena přímá změna z monoterapie na fixní kombinaci u těchto pacientů, u kterých není krevní tlak dostatečně upraven monoterapií valsartanem či hydrochlorothiazidem, za předpokladu, že je dodržen doporučený postup titrace jednotlivých složek.

Klinická odpověď na přípravek Diovan Comp by měla být vyhodnocena po zahájení terapie, a pokud zůstává krevní tlak neupraven, může být dávka zvýšena navýšením kterékoli ze složek, až na maximální dávku Diovan Comp 320 mg/25 mg.

Zřetelný antihypertenzní účinek je dosažen během 2 týdnů.

U většiny pacientů je maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů. Přesto je u některých pacientů vyžadována léčba po dobu 4-8 týdnů. To by mělo být bráno v úvahu během titrace dávky.

Pokud není po dávce Diovan Comp 320/25 mg po 8 týdnech dosaženo významného dalšího účinku, měla by být zvážena léčba dalším či alternativním antihypertenzivem (viz oddíl 5.1).

Způsob podání

Přípravek Diovan Comp může být užíván s jídlem či nalačno a má být podáván s vodou.

Zvláštní populace

Poškození ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není zapotřebí úprava dávkování. S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Diovan Comp kontraindikován u pacientů se závažným renálním poškozením (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškození jater

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy nemá dávka valsartanu překročit 80 mg (viz bod 4.4). Přípravek Diovan Comp je kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není požadována.

Děti

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti není přípravek Diovan Comp doporučován k použití u dětí mladších 18 let.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky valsartan, hydrochlorothiazid, jiné léčivé přípravky odvozené od sulfonamidů nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Závažné poškození jater, biliární cirhóza a cholestáza .
- Závažné poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), anurie.
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Změny krevních elektrolytů

Valsartan

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretika šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými látkami, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.) není doporučeno. Monitorování hladin draslíku by mělo být prováděno podle potřeby.

Hydrochlorothiazid

Během léčby thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu, byly hlášeny případy hypokalemie. Doporučuje se časté monitorování hladin draslíku v séru.

Léčba thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu, může být spojena se vznikem hyponatremie a hypochloremické alkalózy. Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, zvyšují exkreci hořčíku močí, což může vést ke vzniku hypomagnezemie. Exkrece vápníku je thiazidovými diuretiky snížena, což může vést ke vzniku hyperkalcemie.

Jako u všech pacientů léčených diuretiky by měly být prováděny pravidelné kontroly sérových elektrolytů.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

Pacienti léčení thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu, by měli být sledováni pro vznik známek nerovnováhy elektrolytů či tekutin.

U pacientů se závažně sníženými hladinami sodíku a/nebo s deplecí tekutin, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může výjimečně dojít k symptomatické hypotenzi po zahájení léčby přípravkem Diovan Comp. Deplece sodíku a/nebo tekutin má být upravena před zahájením léčby přípravkem Diovan Comp.

Pacienti se závažným chronickým srdečním selháním či jinou chorobou spojenou s aktivací renin-angiotensin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (například pacienti se závažným městnavým srdečním selháním) byla léčba inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin.

Použití přípravku Diovan Comp u pacientů se závažným chronickým srdečním selháním nebylo stanoveno. Protože se jedná o inhibitor renin-angiotensin-aldosteronového systému, může být použití přípravku Diovan Comp též spojeno se zhoršením ledvinných funkcí. Přípravek Diovan Comp by u těchto pacientů neměl být používán.

Stenóza renálních tepen

Přípravek Diovan Comp by neměl být užíván k léčbě hypertenze u pacientů s unilaterální či bilaterální stenózou renální tepny či stenózou tepny solitární ledviny, protože u těchto pacientů může dojít ke zvýšení krevních hladin urey a sérového kreatininu.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčeni přípravkem Diovan Comp, protože jejich renin-angiotensinový systém není aktivovaný.

Stenóza aortální a dvojcípé chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vazodilatátorů je speciální opatrnost indikována u pacientů trpících stenózou aortální nebo dvojcípé chlopně nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií (HOCM).

Snížená funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není zapotřebí úprava dávkování (viz bod 4.2). Pokud je přípravek Diovan Comp indikován u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, doporučuje se periodické monitorování hladin sérového draslíku, kreatininu a kyseliny močové.

Transplantace ledvin

V současnosti není zkušenost s bezpečným používáním přípravku Diovan Comp u pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

Poškození jater

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy by měl být přípravek Diovan Comp používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Systémový lupus erytematodes

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erytematodes.

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávek inzulínu či perorálních antidiabetik.

Thiazidy mohou snižovat exkreci vápníku močí a mohou způsobovat intermitentní mírnou elevaci sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem přítomné hyperparatyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu k jiným antagonistům receptoru pro angiotensin II. Reakce přecitlivělosti vůči hydrochlorothiazidu je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce spojené s valsartanem a hydrochlorothiazidem

Souběžné použití není doporučeno

Lithium

Reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a toxicita byly zaznamenány během souběžného použití s inhibitory ACE a thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu. Vzhledem k tomu, že neexistuje dostatek zkušeností se souběžným použitím valsartanu a lithia, není tato kombinace doporučena. Pokud je použití této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru.

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

Jiná antihypertenziva

Přípravek Diovan Comp může zesilovat účinek jiných antihypertenzních látek (např. ACEI, betablokátory, blokátory vápníkových kanálů).

Vasopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin)

Je možná snížená reakce na vasopresorické aminy, ale nikoliv dostatečně na to, aby to vyloučilo jejich použití.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové >3 g/denně a neselektivních NSAIDs

NSAIDs mohou snížit antihypertenzní účinek jak antagonistů angiotensinu II, tak hydrochlorothiazidu, pokud jsou podávány současně. Současné podávání přípravku Diovan Comp a NSAIDs může navíc vést ke zhoršení renálních funkcí a zvýšení sérové hladiny draslíku. Proto je na začátku léčby doporučeno monitorování funkce ledvin stejně tak jako dostatečná hydratace pacienta.

Interakce týkající se valsartanu

Souběžné použití není doporučeno

Diuretika šetřící draslík, suplementy obsahující draslík, náhrady soli obsahující draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku

Pokud je užívání léčivého přípravku, který ovlivňuje hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem nezbytné, je doporučeno monitorovat hladiny draslíku v plazmě.

Žádné interakce

Ve studiích lékových interakcí s valsartanem nebyly nalezeny klinicky signifikantní interakce valsartanu s následujícími látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid. Digoxin a indometacin mohou interagovat s hydrochlorothiazidovou složkou Diovanu Comp (viz interakce týkající se hydrochlorothiazidu).

Interakce týkající se hydrochlorothiazidu

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

Léčivé přípravky spojené se ztrátou draslíku a hypokalemií

(např. kalium-depleční diuretika, kortikosteroidy, laxativa, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicilin G, kyselina salicylová a deriváty). Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-valsartan, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencovat účinek hydrochlorothiazidu na sérový draslík (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou způsobit torsades de pointes

- Antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- Antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Jiné látky (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, ketanserín, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností, pokud je podáván souběžně s léčivými přípravky, které mohou způsobovat torsades de pointes.

Digitalisové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem.

Soli vápníku a vitamín D

Podání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku.

Antidiabetika (perorální látky a inzulin)

Léčba thiazidovými diuretiky může ovlivnit glukózovou toleranci. Mohou být zapotřebí úpravy dávek antidiabetických léků.

S ohledem na riziko možného funkčního renálního selhání spojeného s hydrochlorothiazidem by měl být metformin používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy.

Betablokátory a diazoxid

Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

Léčebné přípravky používané v léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a alopurinol)

Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladiny sérové kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfinpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k alopurinolu.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden)

Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami, zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Amantadin

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Přyskyřice cholestyraminu a kolestipolu

Absorpce thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, je zhoršena v přítomnosti anionických iontoměničů.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, metotrexát)

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek derivátů kurare.

Cyklosporin

Současná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.

Alkohol, anestetika a sedativa

Může dojít k potenciaci ortostatické hypotenze.

Metyldopa

Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anemie u pacientů léčených současně metyldopou a hydrochlorothiazidem.

Karbamazepin

U pacientů užívajících hydrochlorothiazid současně s karbamazepinem může dojít k rozvoji hyponatremie. Tito pacienti by měli být o možnosti vzniku hyponatremie poučeni a měli by být odpovídajícím způsobem sledováni.

Jodové kontrastní látky

V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových látek. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Valsartan

Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotensinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotensinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotensinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

Hydrochlorothiazid

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Kojení

Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení. Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka. Proto není užívání přípravku Diovan Comp během kojení doporučeno.

Upřednostňovány jsou alternativní léčby s lépe ustanoveným bezpečnostním profilem během kojení, především pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Diovan Comp na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů by mělo být vzato v úvahu, že může výjimečně dojít k závratí nebo malátnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních a laboratorní nálezy vyskytující se častěji při léčbě kombinací valsartan a hydrochlorothiazid ve srovnání s placebem a individuální postmarketingová hlášení jsou prezentovány v tabulce dle orgánových systémů. Nežádoucí reakce známé pro jednotlivé složky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, se mohou vyskytnout při léčbě kombinací valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četnosti, nejčastější první, a podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Četnost nežádoucích účinků valsartanu/hydrochlorothiazidu

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté	Dehydratace
------------	-------------

Poruchy nervového systému

Velmi vzácné	Závrať
Méně časté	Parestezie
Není známo	Synkopa

Poruchy oka

Méně časté	Rozmazané vidění
------------	------------------

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté	Tinnitus
------------	----------

Cévní poruchy

Méně časté	Hypotenze
------------	-----------

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté	Kašel
Není známo	Nekardiogenní plicní edém

Gastrointestinální poruchy

Velmi vzácné	Průjem
--------------	--------

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté	Myalgie
------------	---------

Velmi vzácné	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Zhoršení renálních funkcí
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Únava
Vyšetření	
Není známo	Zvýšení hladiny kyseliny močové, zvýšení sérového bilirubinu a kreatininu, hypokalemie, hyponatremie, zvýšení krevní urey, neutropenie

Další informace o jednotlivých složkách

Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími účinky i u přípravku Diovan Comp, i když nebyly pozorovány v klinických studiích či během postmarketingového období.

Tabulka 2: Četnost nežádoucích účinků valsartanu

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Snížení hladiny hemoglobinu, snížení hematokritu, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Jiná přecitlivělost / alergie včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	Zvýšení sérové hladiny draslíku
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Vertigo
Cévní poruchy	
Není známo	Vaskulitida
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Bolesti břicha
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Elevace jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Není známo	Angioedém, vyrážka, pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Selhání ledvin

Tabulka 3: Četnost nežádoucích účinků hydrochlorothiazidu

Hydrochlorothiazid byl pečlivě studován po mnoho let, často ve vyšších dávkách, než jsou ty podávané jako součást přípravku Diovan Comp. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených monoterapií thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Trombocytopenie někdy s purpurou
Velmi vzácné	Agranulocytóza, leukopenie, hemolytická anemie, útlum kostní dřeně
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Reakce přecitlivělosti
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné	Bolesti hlavy
Srdeční poruchy	
Vzácné	Srdeční arytmie
Cévní poruchy	

Časté	Posturální hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné	Respirační úzkost včetně pneumonitis a plicního edému
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Ztráta chuti k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné	Zácpa, gastrointestinální dyskomfort
Velmi vzácné	Pankreatitis
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Intrahepatální cholestáza nebo žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Kopřivka a jiné formy vyrážky
Vzácné	Fotosenzitizace
Velmi vzácné	Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza, kožní reakce podobné lupus erytematodes, reaktivace kožního lupus erytematodes
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování přípravkem Diovan Comp může vyústit ve výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, kolapsu krevního oběhu a/nebo šoku. Navíc se mohou objevit následující příznaky a známky v důsledku předávkování složkou hydrochlorothiazidu: nevolnost, somnolence, hypovolemie a porucha elektrolytové rovnováhy spojená se srdečními arytmiemi a svalovými spazmy.

Léčba

Terapeutická opatření závisí na době požití a typu a závažnosti symptomů; stabilizace krevního oběhu je prioritou.

Pokud dojde k hypotenzi, měl by pacient být uložen do pozice lehu na zádech a měla by být neprodleně podána suplementace solí a tekutin.

V důsledku jeho pevné vazby na bílkoviny krevní plazmy nelze valsartan odstranit pomocí hemodialýzy; zatímco hydrochlorothiazid dialýzou odstraněn být může.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotensinu II a diuretika, valsartan a diuretika; ATC kód: C09D A03.

Valsartan/hydrochlorothiazid

V dvojité slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 12,5 mg hydrochlorothiazidu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) a hydrochlorothiazidem 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (60%) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 12,5 mg (25%) a hydrochlorothiazidem 25 mg (27%).

V dvojité slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 80 mg valsartanu byl významně větší pokles průměrného

systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) ve srovnání s valsartanem 80 mg (3,9/5,1 mmHg) a valsartanem 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK <90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (51%) ve srovnání s valsartanem 80 mg (36%) a valsartanem 160 mg (37%).

V dvojité slepých randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s faktoriálním designem srovnávajících různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mmHg) a jak hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), tak valsartanem 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK <90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64%) ve srovnání s placebem (29%) a hydrochlorothiazidem (41%).

V dvojité slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 12,5 mg hydrochlorothiazidu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (TK <140/90 mmHg či snížení STK o ≥ 20 mmHg či DTK o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50%) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (25%).

V dvojité slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 160 mg valsartanu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován jak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), tak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) ve srovnání s valsartanem 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdíl mezi redukcí TK mezi dávkou 160/25 mg a 160/12,5 mg též dosáhl statistické významnosti. Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK <90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (68%) a 160/12,5 mg (62%) ve srovnání s valsartanem 160 mg (49%).

V dvojité slepých randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s faktoriálním designem srovnávajících různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mmHg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazidem 25 mg (12,7/9,3 mmHg) a valsartanem 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (81%) a valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (76%) ve srovnání s placebem (29%) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (41%), hydrochlorothiazidem 25 mg (54%) a valsartanem 160 mg (59%).

V dvojité slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 12,5 mg hydrochlorothiazidu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (TK <140/90 mmHg či snížení STK o ≥ 20 mmHg či DTK o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50%) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (25%).

V dvojité slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 160 mg valsartanu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován jak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg

(14,6/11,9 mmHg), tak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) ve srovnání s valsartanem 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdíl mezi redukcí TK mezi dávkou 160/25 mg a 160/12,5 mg též dosáhl statistické významnosti. Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK <90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (68%) a 160/12,5 mg (62%) ve srovnání s valsartanem 160 mg (49%).

V dvojité slepých randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s faktoriálním designem srovnávajících různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mmHg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazidem 25 mg (12,7/9,3 mmHg) a valsartanem 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK <90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (81%) a valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (76%) ve srovnání s placebem (29%) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (41%), hydrochlorothiazidem 25 mg (54%) a valsartanem 160 mg (59%).

V dvojité slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 320 mg valsartanu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován jak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg), tak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) ve srovnání s valsartanem 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Rozdíl mezi redukcí TK mezi dávkou 320/25 mg a 320/12,5 mg též dosáhl statistické významnosti. Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK <90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (75%) a 320/12,5 mg (69%) ve srovnání s valsartanem 320 mg (53%).

V dvojité slepých randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s faktoriálním designem srovnávajících různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) a 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) ve srovnání s placebem (7,0/5,9 mmHg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorothiazidem 25 mg (14,5/10,8 mmHg) a valsartanem 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (85%) a 320/12,5 (83%) ve srovnání s placebem (45%) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (60%), hydrochlorothiazidem 25 mg (66%) a valsartanem 320 mg (69%).

V dvojité slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 320 mg valsartanu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován jak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg), tak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) ve srovnání s valsartanem 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Rozdíl mezi redukcí TK mezi dávkou 320/25 mg a 320/12,5 mg též dosáhl statistické významnosti. Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK <90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (75%) a 320/12,5 mg (69%) ve srovnání s valsartanem 320 mg (53%).

V dvojité slepých randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s faktoriálním designem srovnávajících různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) a 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) ve srovnání s placebem (7,0/5,9 mmHg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy

hydrochlorothiazidem 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorothiazidem 25 mg (14,5/10,8 mmHg) a valsartanem 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK <90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 320/25 mg (85%) a 320/12,5 (83%) ve srovnání s placebem (45%) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (60%), hydrochlorothiazidem 25 mg (66%) a valsartanem 320 mg (69%).

Na dávce závislé snížení sérové hladiny draslíku bylo pozorováno v klinických hodnoceních kombinace valsartan + hydrochlorothiazid. Snížení sérového draslíku se objevovalo častěji u pacientů užívajících 25 mg hydrochlorothiazidu ve srovnání s těmi, kteří užívali 12,5 mg hydrochlorothiazidu. V kontrolovaných klinických hodnoceních kombinace valsartan/hydrochlorothiazid byl kalium depleční účinek hydrochlorothiazidu oslaben kalium šetřícím účinkem valsartanu.

Příznivé účinky valsartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu nejsou v současné době známy.

Epidemiologické studie ukazují, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární mortality a morbiditu.

Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotensin II (Ang II). Působí selektivně na poddruh receptoru AT₁, který je zodpovědný za známé účinky angiotensinu II. Zvýšené hladiny Ang II v plazmě po blokádě receptoru AT₁ valsartanem může stimulovat nezablokovaný receptor AT₂, který pravděpodobně vyvažuje účinek receptoru AT₁. Valsartan neprojevuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu na receptor AT₁ a má mnohem (asi 20 000krát) vyšší afinitu pro receptor AT₁ než pro receptor AT₂. Není známo, že by se valsartan vázal na jiné receptory hormonů nebo je blokoval nebo se vázal nebo blokoval iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému.

Valsartan neinhibuje ACE (také známý jako kinináza II), který mění Ang I na Ang II a degraduje bradykinin. Protože nemají vliv na ACE a nepotencují bradykinin nebo substanci P, je nepravděpodobné, že by antagonisté angiotensinu II byly asociovány s kašláním. V klinických studiích, kde byl porovnáván valsartan s inhibítorem ACE byla incidence suchého kašle signifikantně ($P < 0.05$) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibítorem ACE (2,6% oproti 7,9%). V klinické studii pacientů, kteří prodělali suchý kašel během léčby inhibítorem ACE 19,5% subjektů studie léčených valsartanem a 19,0% osob léčených thiazidovým diuretikem kašlalo v porovnání s 68,5% osob, které byly léčeny inhibítorem ACE ($P < 0.05$).

Podání valsartanu pacientům s hypertenzí vyústilo v redukci krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulzu.

U většiny pacientů dochází po podání jednorázové perorální dávky k nástupu antihypertenzního účinku během 2 hodin a nejvyššího snížení krevního tlaku je dosaženo během 4-6 hodin.

Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání dávky. Během opakovaného dávkování je maximálního snížení krevního tlaku při kterékoli dávce většinou dosaženo během 2-4 týdnů a toto snížení je udržováno během dlouhodobé terapie. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního navýšení redukce krevního tlaku.

Náhlé vysazení valsartanu nebylo spojeno s návratem hypertenze (rebound) nebo jinými nežádoucími klinickými účinky.

U pacientů s hypertenzí, diabetem 2 typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil redukci vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Redukce MikroAlbuminurie pomocí Valsartanu) bylo dosaženo redukce vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80-160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5-10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetem 2 typu (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) a s mikroalbuminurií (valsartan: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; amlodipin: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi <120 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% interval spolehlivosti: -5,6 až 14,9) u amlodipinu, a to i přesto, že

byly u obou skupin obdobné hodnoty snížení krevního tlaku. Studie redukce proteinurie pomocí Diovanu (DROP) dále zkoumala účinnost valsartanu v redukci UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mmHg) a s diabetem 2 typu, albuminurií (průměr=102 µg/min; 20-700 µg/min) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80 µmol/l). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících jednu ze 3 dávek valsartanu (160, 320 a 640 mg/jednou denně) a léčeni po dobu 30 týdnů. Účelem této studie bylo určení optimální dávky valsartanu pro redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2 typu. Za 30 týdnů došlo k signifikantnímu snížení procentuální změny u UAE o 36% oproti počáteční hodnotě u valsartanu 160 mg (95% interval spolehlivosti: 22 až 47%) a o 44% u valsartanu 320 mg (95% interval spolehlivosti: 31 až 54%). Shrnutím byl fakt, že 160-320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2 typu.

Hydrochlorothiazid

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Bylo ukázáno, že v renálním kortexu existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibuje transport NaCl v distálním stočeném kanálku. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici Na⁺Cl⁻ symportu pravděpodobně kompeticí s Cl⁻ vazebným místem, čímž ovlivňuje reabsorpci elektrolytů: přímo zvyšuje exkreci sodíku a chlóru v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snižuje plazmatický objem s následným vzestupem plazmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížení jeho sérové hladiny. Spojení renin-aldosteron je zprostředkováno angiotensinem II, takže při současném podání s valsartanem je snížení sérového draslíku méně vyjádřeno než při monoterapii hydrochlorothiazidem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan/hydrochlorothiazid

Systémová dostupnost hydrochlorothiazidu je snížena přibližně o 30%, když je podáván současně s valsartanem. Kinetika valsartanu není současným podáním s hydrochlorothiazidem významně ovlivněna. Tato pozorovaná interakce nemá žádný vliv na kombinované použití valsartanu a hydrochlorothiazidu, protože kontrolovaná klinická hodnocení ukázala jasný antihypertenzní účinek větší než u použití jednotlivých látek samostatně či u placeba.

Valsartan

Absorpce

Po perorálním podání samotného valsartanu je dosažena vrcholová koncentrace valsartanu v plazmě za 2–4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23%. Jídlo snižuje expozici (měřeno pomocí AUC) valsartanu přibližně o 40% a vrcholovou koncentraci v plazmě (C_{max}) přibližně o 50%, přestože přibližně po 8 h po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plazmě obdobné pro skupinu osob po jídle i nalačno. Toto snížení AUC přesto není doprovázeno klinicky signifikantním snížením terapeutického účinku a valsartan proto může být užíván s jídlem i bez něho.

Distribuce:

Distribuční objem valsartanu v ustáleném stavu po intravenózním podání je přibližně 17 litrů, což znamená, že valsartan není do tkání distribuován ve značném množství. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94-97%), především na sérový albumin.

Biotransformace:

Valsartan není extenzivně biotransformován, protože pouze asi 20% dávky je nalezeno jako metabolity. Hydroxymetabolit byl identifikován v plazmě v nízkých koncentracích (méně než 10% AUC valsartanu). Tento metabolit není farmakologicky aktivní.

Vylučování:

Valsartan má multiexponenciální kinetiku rozpadu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ přibližně 9 h). Valsartan je primárně vylučován stolicí (přibližně 83% dávky) a močí (přibližně 13% dávky), převážně jako nezměněný lék. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/h a jeho renální clearance je 0,62 l/h (přibližně 30% celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá ($t_{\max}$ okolo 2 hod.), s podobnou charakteristikou absorpce jak po podání suspenze, tak po podání tablet. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je 60–80% po perorálním podání. Popisuje se zvýšení i snížení systémové dostupnosti hydrochlorothiazidu při současném podání jídla ve srovnání s užitím nalačno. Tento vliv je malý a má minimální klinický význam. Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce. U opakovaného podávání není v kinetice hydrochlorothiazidu změna a při dávkování jednou denně je akumulace minimální.

Distribuce

Distribuční a eliminační kinetika je obecně popisována bi-exponenciální zánikovou křivkou. Zdánlivý distribuční objem je 4–8 l/kg.

Cirkulující hydrochlorothiazid je vázaný na sérové proteiny (40–70%), především sérový albumin. Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erytrocytech v koncentraci přibližně 1,8× vyšší, než je koncentrace v plazmě.

Vylučování

Více jak 95% absorbované dávky hydrochlorothiazidu je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu. Terminální poločas je 6–15 hod.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nesignifikantně vyšší systémová expozice valsartanu byla pozorována u některých starších pacientů v porovnání s mladšími osobami; přesto tento fakt nemá žádný klinický význam.

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

Porucha funkce ledvin

V doporučeném dávkovacím rozmezí přípravku Diovan Comp není u pacientů s clearance kreatininu 30–70 ml/min nutná úprava dávkování.

U pacientů se závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) a pacientů na dialyzační terapii nejsou pro přípravek Diovan Comp dostupná data. Valsartan se velmi výrazně váže na plazmatické bílkoviny a nelze jej odstranit dialýzou, zatímco clearance hydrochlorothiazidu lze dialýzou dosáhnout.

Renální clearance hydrochlorothiazidu se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu. Jak lze očekávat u sloučeniny vylučované takřka výhradně ledvinami, renální funkce má výrazný vliv na kinetiku hydrochlorothiazidu (viz bod 4.3).

Poškození funkce jater

Ve farmakokinetických studiích zahrnujících pacienty s mírným (n=6) a středně závažným (n=5) poškozením funkce jater byla expozice valsartanu zvýšena přibližně 2× ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Nejsou k dispozici data týkající se použití valsartanu u pacientů se závažnou dysfunkcí jater (viz bod 4.3). Jaterní onemocnění nemění výrazněji farmakokinetiku hydrochlorothiazidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Možná toxicita kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu po orálním podání byla zkoumána na potkanech a kosmanech ve studiích trvajících až šest měsíců. Nebyly dosaženy žádné závěry, které by nedovolovaly použití terapeutických dávek u lidí.

Změny vyvolané touto kombinací ve studiích chronické toxicity jsou s největší pravděpodobností způsobeny valsartanem. Toxikologický cílový orgán byly ledviny, reakce byla výraznější u kosmanů než u potkanů. Kombinace vedla k poškození ledvin (nefropatie s tubulární bazofilii, zvýšení hladiny urey, plazmatického kreatininu a sérového draslíku, zvýšení objemu moči a močových elektrolytů od dávky 30 mg/kg/den valsartanu + 9 mg/kg/den hydrochlorothiazidu u potkanů a 10 + 3 mg/kg/den u kosmanů), pravděpodobně změnou renální hemodynamiky. Tyto dávky u potkanů představují $0,9 \times$ a $3,5 \times$ vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m^2 . (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a 60kg pacienta).

Vysoké dávky kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu vedly k poklesu parametrů červené krevní řady (počet červených krvinek, hemoglobin, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/den u potkanů a 30 + 9 mg/kg/den u kosmanů). Tyto dávky u potkanů představují $3,0 \times$ a $12 \times$ vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m^2 . (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a 60kg pacienta.)

U kosmanů bylo pozorováno poškození žaludeční sliznice (od 30 + 9 mg/kg/den). Tato kombinace též vedla k hyperplazii aferentních arteriol v ledvině (při dávce 600 + 188 mg/kg/den u potkanů a 30 + 9 mg/kg/den u kosmanů). Dávky u kosmanů představují $0,9 \times$ a $3,5 \times$ vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m^2 . Dávky u potkanů představují $18 \times$ a $73 \times$ vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m^2 . (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a 60kg pacienta.)

Výše zmíněné účinky se zdají být důsledkem farmakologického účinku vysokých dávek valsartanu (blokáda angiotensinem II indukovaného uvolnění reninu, se stimulací renin-produkujících buněk) a objevují se i u ACE inhibitorů. Tyto nálezy se nezdají mít vztah k terapeuticky používaným dávkám valsartanu u lidí.

Kombinace valsartanu s hydrochlorothiazidem nebyla testována pro mutagenitu, chromozomální poškození či kancerogenní potenciál, protože nejsou důkazy pro interakci mezi těmito dvěma látkami. Nicméně tyto testy byly provedeny samostatně pro valsartan a hydrochlorothiazid a neukázaly žádné důkazy pro mutagenitu, chromozomální poškození či kancerogenní potenciál.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u lidí na základě vztahu mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg). Obdobné nálezy byly pozorovány u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid u potkanů a králíků. Ve studiích embryo-fetálního vývoje (segment II) kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu nebyly pozorovány známky teratogenity, nicméně byla pozorována fetotoxicita spojená s mateřskou toxicitou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[Doplň se národní údaje]

6.2 Inkompatibility

[Doplň se národní údaje]

6.3 Doba použitelnosti

[Doplní se národní údaje]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[Doplní se národní údaje]

6.5 Druh obalu a velikost balení

[Doplní se národní údaje]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 80 mg/12.5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 160 mg/12.5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 160 mg/25 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 320 mg/12.5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 320 mg/25 mg potahované tablety
Valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 320 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[Doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[Doplní se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

[Doplní se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Viz Příloha I - doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 80 mg/12,5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 160 mg/12,5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 160 mg/25 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 320 mg/12,5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (viz Příloha I) 320 mg/25 mg potahované tablety
Valsartanum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

[Doplní se národní údaje]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Diovan Comp a související názvy (Viz Příloha I) 80 mg/12,5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (Viz Příloha I) 160 mg/12,5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (Viz Příloha I) 160 mg/25 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (Viz Příloha I) 320 mg/12,5 mg potahované tablety
Diovan Comp a související názvy (Viz Příloha I) 320 mg/25 mg potahované tablety

[Viz Příloha I - doplní se národní údaje]

Valsartanum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Diovan Comp a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Diovan Comp užívat
3. Jak se přípravek Diovan Comp užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Diovan Comp uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK DIOVAN COMP A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Potahované tablety Diovan Comp obsahují dvě léčivé látky nazývané valsartan a hydrochlorothiazid. Obě tyto látky pomáhají léčit vysoký krevní tlak (hypertenzi).

- **Valsartan** patří do skupiny léčivých přípravků známých jako „antagonisté receptoru pro angiotensin II“, které pomáhají upravit vysoký krevní tlak. Angiotensin II je látka v lidském těle, která způsobuje zúžení cév, a tím způsobuje zvýšení krevního tlaku. Valsartan působí tím, že blokuje účinek angiotensinu II. Výsledkem je uvolnění krevních cév a snížení krevního tlaku.
- **Hydrochlorothiazid** patří do skupiny léčiv známých jako thiazidová diuretika (také známé jako léky na odvodnění). Hydrochlorothiazid zvyšuje výdej moči, čímž též snižuje krevní tlak.

Přípravek Diovan Comp se používá na léčbu vysokého krevního tlaku, který není dostatečně upraven, pokud jsou léčivé látky užívány samostatně.

Vysoký krevní tlak zvyšuje zátěž na srdce a tepny. Pokud není léčen, může poškodit krevní cévy v mozku, srdci a ledvinách a může způsobit mrtvici, srdeční selhání nebo selhání ledvin. Vysoký krevní tlak zvyšuje riziko výskytu infarktu myokardu. Snížení Vašeho krevního tlaku na normální hladinu sníží riziko rozvoje těchto onemocnění.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK DIOVAN COMP UŽÍVAT

Neužívejte Diovan Comp:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na valsartan, hydrochlorothiazid, deriváty sulfonamidů (sloučeniny chemicky příbuzné hydrochlorothiazidu) či na kteroukoli další složku přípravku

Diovan Comp.

- jestliže jste **těhotná déle než 3 měsíce** (je také doporučeno vyvarovat se užívání Diovanu Comp v časném stádium těhotenství - viz bod Těhotenství).
- jestliže máte **závažné** onemocnění jater.
- jestliže máte **závažné** onemocnění ledvin.
- jestliže nemůžete močit.
- jestliže jste léčeni dialýzou.
- jestliže je hladina draslíku či sodíku ve Vaší krvi nižší než normální, či pokud je hladina vápníku ve Vaší krvi zvýšená navzdory léčbě.
- jestliže máte dnu.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, neužívejte Diovan Comp.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Diovan Comp je zapotřebí

- jestliže užíváte draslík šetřící léky, draslíkové doplňky, náhradu soli obsahující draslík či jiné léky, které zvyšují hladinu draslíku v krvi, jako je například heparin. Může být potřeba, aby Váš lékař pravidelně kontroloval hladinu draslíku ve Vaší krvi.
- jestliže máte nízkou hladinu draslíku v krvi.
- jestliže máte průjem či závažné zvracení.
- jestliže užíváte vysoké dávky léků na odvodnění (diuretik).
- jestliže máte závažné srdeční onemocnění.
- jestliže trpíte zúžením ledvinné tepny.
- jestliže jste nedávno podstoupil(a) transplantaci ledviny.
- jestliže trpíte hyperaldosteronismem. To je onemocnění, při kterém tvoří nadledviny nadměrné množství hormonu aldosteronu. Pokud se Vás toto týká, není užívání přípravku Diovan Comp doporučeno.
- jestliže trpíte onemocněním jater či ledvin.
- jestliže máte horečku, vyrážku či bolest kloubů, což mohou být známky systémového lupus erytematodes (SLE, což je autoimunitní choroba).
- jestliže máte cukrovku, dnu, vysoké krevní hladiny cholesterolu nebo tuků.
- jestliže jste v minulosti měl(a) alergickou reakci na jiné léky na krevní tlak z této skupiny (antagonisté receptoru pro angiotensin II) či máte alergie nebo astma.
- přípravek může způsobit zvýšenou citlivost kůže na slunci.

Použití přípravku Diovan Comp u dětí a dospívajících (mladších 18 let) se nedoporučuje.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste těhotná (nebo můžete otěhotnět). Podávání přípravku Diovan Comp se nedoporučuje v časném těhotenství a po třetím měsíci těhotenství se nesmí užívat, protože může způsobit závažné poškození dítěte (viz bod „Těhotenství a kojení“).

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Účinek léčby může být ovlivněn, pokud je Diovan Comp užíván společně s určitými dalšími léky. Může být nezbytné změnit dávku, učinit jiná opatření nebo v některých případech přestat užívat jeden z léků. To se týká především následujících léků:

- lithium, lék užívaný k léčbě některých psychiatrických chorob
- léky, které ovlivňují hladiny draslíku v krvi nebo jimi mohou být ovlivněny, například digoxin, léčivé přípravky na kontrolu srdečního rytmu, některá antipsychotika
- léky, které mohou zvýšit množství draslíku ve Vaší krvi, jako jsou náhrady draslíku, náhrady soli s obsahem draslíku, draslík šetřící léky, heparin

- léky, které mohou snížit množství draslíku ve vaší krvi, jako jsou kortikosteroidy a některá projímadla
- diuretika (léky na odvodnění), léky na léčbu dny, jako je alopurinol, léčba vitamínem D a náhradou vápníku, léky pro léčbu diabetu (perorální látky či inzulin)
- jiné léky na snížení krevního tlaku, jako jsou betablokátory či metyldopa, či léky na zúžení krevních cév či podporu srdeční činnosti, jako je noradrenalin či adrenalin
- léky na zvýšení krevní hladiny cukru, jako je diazoxid
- léky na léčbu rakoviny, jako je metotrexát či cyklofosfamid
- léky proti bolesti
- léky na artritidu
- léky na uvolnění svalů, jako je například tubokurarin
- anticholinergní léky, jako je například atropin či biperiden
- amantadin (lék používaný k prevenci chřipky)
- cholestyramin a kolestipol (léky na léčbu vysokých hladin tuků v krvi)
- cyklosporin, lék užívaný u transplantací k prevenci odmítnutí orgánu
- některá antibiotika (tetracykliny), anestetika a sedativa
- karbamazepin, lék používaný na léčbu epilepsie

Užívání Diovanu s jídlem a pitím

Diovan Comp můžete užívat s jídlem i bez něho.

Vyvarujte se požívání alkoholu, aniž byste to sdělil(a) svému lékaři. Alkohol může způsobit výraznější pokles Vašeho krevního tlaku a/nebo zvýšit riziko toho, že se Vám zatočí hlava či se budete cítit slabý/á.

Těhotenství a kojení.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

- **Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná.**

Lékař Vám poradí ukončit léčbu přípravkem Diovan Comp, předtím, než otěhotníte či jakmile zjistíte, že jste těhotná a doporučí užívání jiného léku místo přípravku Diovan Comp. Podávání přípravku Diovan Comp se v časném těhotenství nedoporučuje a po třetím měsíci těhotenství může způsobit závažné poškození dítěte.

- **Oznamte svému lékaři, že kojíte nebo začínáte kojit.**

Diovan Comp není doporučen pro matky, které kojí, a lékař by měl předepsat jiný lék, pokud si přejete kojit, zvláště pokud je Vaše dítě novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Předtím, než budete řídit dopravní prostředek, používat náradí nebo obsluhovat stroje nebo provádět jiné činnosti, které vyžadují soustředění, ujistěte se, že víte, jak na Vás Diovan Comp působí.

Podobně jako mnoho dalších léků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku může Diovan Comp v ojedinělých případech způsobit závratě a ovlivnit schopnost soustředit se.

Důležité informace o některých složkách přípravku Diovan Comp

[Doplň se národní údaje]

3. JAK SE DIOVAN COMP UŽÍVÁ

Vždy užívejte Diovan Comp přesně podle pokynů svého lékaře tak, aby bylo dosaženo nejlepších výsledků a snížilo se riziko nežádoucích účinků. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lidé s vysokým krevním tlakem často nezaznamenávají žádné projevy tohoto onemocnění. Mnoho lidí se může cítit zcela bez obtíží. Proto je velmi důležité dodržovat pravidelné lékařské prohlídky, i když se cítíte dobře.

Váš lékař Vám řekne, kolik přesně tablet přípravku Diovan Comp máte užívat. V závislosti na tom, jak budete na léčbu reagovat, může Váš lékař doporučit vyšší či nižší dávku.

- Běžná dávka přípravku Diovan Comp je jedna tableta denně.
- Neměňte svou dávku ani nepřestaňte tablety užívat bez toho, že byste se poradil(a) se svým lékařem.
- Tento lék by měl být užíván vždy ve stejnou denní dobu, většinou ráno.
- Diovan Comp můžete užívat s jídlem i bez něho.
- Tablety zapijte sklenicí vody.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Diovan Comp, než jste měl(a)

Jestliže se u Vás projeví závažné závratě a/nebo mdloby, lehněte si a kontaktujte ihned svého lékaře. Jestliže jste omylem užili mnoho tablet, kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Diovan Comp

Jestliže jste zapomněl(a) užít Diovan Comp, vezměte si jej, jakmile si vzpomenete. V případě, že se ovšem blíží doba užití další dávky, tak dávku, na kterou jste zapomněl(a), vynechejte. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Diovan Comp

Ukončení léčby přípravkem Diovan Comp může způsobit zhoršení Vašeho vysokého tlaku. Neukončujte užívání léku, pokud Vám to Váš lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Diovan Comp nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytovat v určitých četnostech, které jsou definovány následovně:

- velmi časté: vyskytují se u více než 1 pacienta z 10
- časté: vyskytují se u 1 až 10 pacientů ze 100
- méně časté: vyskytují se u 1 až 10 pacientů z 1000
- vzácné: vyskytují se u 1 až 10 pacientů z 10 000
- velmi vzácné: vyskytují se u méně než 1 pacienta z 10 000
- není známo: z dostupných údajů nelze určit četnost

Některé vedlejší účinky mohou být závažné a vyžadují neodkladný lékařský zásah:

Navštivte svého lékaře okamžitě, pokud se u Vás objeví příznaky angioedému, jako jsou:

- otok obličeje, jazyka nebo hltanu
- problémy s polykáním
- kopřivka a dušnost

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Méně časté

- kašel

- nízký krevní tlak
- pocit točení hlavy
- dehydratace (s příznaky jako je žízeň, sucho v ústech a na jazyku, méně časté močení, tmavá moč, suchá kůže)
- bolesti svalů
- únava
- mravenčení či ztráta citu
- rozmazané vidění
- hluk v uších (např. syčení, hučení)

Velmi vzácné

- závrat'
- průjem
- bolesti kloubů

Není známo

- potíže s dechem
- výrazně snížený výdej moči
- nízké hladiny sodíku v krvi (někdy s nevolností, únavou, zmateností, slabostí, křečemi)
- nízké hladiny draslíku v krvi (někdy se slabostí svalů, křečemi svalů, abnormálním srdečním rytmem)
- nízký počet bílých krvinek v krvi (s příznaky jako je horečka, kožní infekce, bolest v krku či vředy v ústech v důsledku infekce, slabost)
- zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (který může, v závažných případech, způsobit žluté zbarvení kůže a očí)
- zvýšení hladiny močoviny a kreatininu v krvi (které mohou ukazovat na abnormální funkci ledvin)
- zvýšení hladiny kyseliny močové (která může v závažných případech způsobit dnu)
- synkopa (ztráta vědomí)

Vedlejší účinky popisované u samostatného valsartanu či hydrochlorothiazidu, ale nepopisované u přípravku Diovan Comp:

Valsartan

Méně časté

- pocit točení se
- bolesti břicha

Není známo

- kožní vyrážka se svěděním či bez něj spolu s některými z následujících známek či příznaků: horečka, bolest kloubů, bolest svalů, oteklé uzliny a/nebo chřipkové příznaky
- vyrážka, fialově-červené skvrny, horečka, svědění (příznaky zánětu cév)
- nízký počet krevních destiček (někdy s neobvyklým krvácením či tvorbou modřin)
- vysoká hladina draslíku v krvi (někdy s křečemi svalů, abnormálním srdečním rytmem)
- alergické reakce (s příznaky jako je vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dechem či polykáním, závratě)
- otok obličeje a hrdla, vyrážka, svědění
- zvýšení hladin jaterních enzymů
- snížení hladiny hemoglobinu a počtu červených krvinek v krvi (což obojí může, v závažných případech, způsobit chudokrevnost)
- poruchy funkce ledvin

Hydrochlorothiazid

Časté

- svědící vyrážka či jiné typy vyrážky
- snížená chuť k jídlu
- mírná nevolnost a zvracení
- slabost, pocit na omdlení při vstávání
- impotence

Vzácné

- otok a puchýře na kůži (v důsledku zvýšené citlivosti ke slunci)
- zácpa, nepříjemný pocit v žaludku či střevech, poruchy jater (žlutá kůže či oči)
- nepravidelná srdeční činnost
- bolest hlavy
- poruchy spánku
- smutná nálada (deprese)
- nízký počet krevních destiček (někdy s krvácením či tvorbou podlitin pod kůží)

Velmi vzácné

- zánět krevních cév s příznaky, jako je vyrážka, fialově-červené skvrny a horečka
- svědící či rudá kůže
- tvorba puchýřů na rtech, očích či ústech
- loupání kůže
- horečka
- vyrážka na obličeji spojená s bolestí kloubů
- porucha svalů
- horečka (kožní lupus erytematodes)
- závažná bolest horní části břicha; chybění či nízký počet různých krvinek
- závažné alergické reakce
- potíže s dechem
- infekce plic, nedostatek dechu

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK DIOVAN UCHOVÁVAT

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Diovan Comp nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- [Údaje o podmínkách skladování - Doplní se národní údaje]
- Nepoužívejte Diovan Comp, pokud si všimnete, že je balení poškozené nebo vykazuje známky poškození.
- Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Diovan Comp obsahuje

[Doplní se národní údaje]

Jak Diovan Comp vypadá a co obsahuje toto balení

[Doplní se národní údaje]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

Tento léčivý přípravek je v členských zemích EHP registrován pod těmito názvy:

[Doplní se národní údaje]

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[Doplní se národní údaje]