

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	Filmdovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	Filmdovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	Filmdovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	Filmdovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	Filmdovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	Filmdovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosan forte 160 mg / 12.5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	Filmdovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	Filmdovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	Filmdovertrukne tabletter	oral
Østrig	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	Filmdovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovane 80/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorthiazid	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorthiazid	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorthiazid	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Cypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Cypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Cypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Den Tjekkiske republik	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Den Tjekkiske republik	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Den Tjekkiske republik	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Den Tjekkiske republik	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Den Tjekkiske republik	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Den Tjekkiske republik	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 80 mg/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 160 mg/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 320 mg/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	CO-DIOVAN 320 MG/12.5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankrig	valsartan + hydrochlorthiazid	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankrig	valsartan + hydrochlorthiazid	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Frankrig	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankrig	valsartan + hydrochlorthiazid	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Dalзад (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Dalзад (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Dalзад (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Dalзад (160+25) mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Grækenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Dalзад (320+25) mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Ungarn	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorthiazid	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorthiazid	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorthiazid	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorthiazid	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorthiazid	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorthiazid	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan	80/12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Rumænien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimate filmate	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Rumænien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimate filmate	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Rumænien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimat filmate	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovakiet	Novartis s.r.o. Prague Den Tjekkiske republik	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovakiet	Novartis s.r.o. Prague Den Tjekkiske republik	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovakiet	Novartis s.r.o. Prague Den Tjekkiske republik	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + hydrochlorthiazid	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorthiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

<u>Medlemsstat EU/EEA</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>INN</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydrochlorthiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	Filmovertrukne tabletter	oral

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF DIOVAN COMP OG TILKNYTTEDE NAVNE (SE BILAG I)

Diovan Comp indeholder valsartan og hydrochlorotiazid. Valsartan er en oralt aktiv angiotensin II-receptorblokker (ARB), og hydrochlorotiazid (HCTZ) er et diuretikum. Denne kombination er hensigtsmæssig til patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende ved hjælp af valsartan som monoterapi.

CHMP har overvejet en række områder, hvor der fandtes uoverensstemmelser i produktinformationen for Diovan.

Afsnit 4.1 - Terapeutiske indikationer (se bilag III for de godkendte terapeutiske indikationer)

"Behandling af essentiel hypertension hos voksne"

Data fra to faktorielle og seks fase III kliniske undersøgelser med ikke-responderende patienter viser, at valsartan givet i kombination med HCTZ effektivt reducerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension, uden at det giver anledning til yderligere betænkeligheder i forhold til sikkerhed og tolerabilitet. Effektiviteten af valsartan/HCTZ opretholdtes ved langtidsbehandling (et til tre år) uden observation af signifikante bivirkninger i forhold til korttidsbehandling. Kombinationen valsartan/HCTZ var generelt veltolereret, og bivirkningsprofilerne stemte overens med lægemiddeltypen. Komponenternes sikkerhedsprofil kunne desuden betegnes som kendt. Afslutningsvis anbefalede CHMP i overensstemmelse med den nyligt afsluttede indbringelsesprocedure for Cozaar Comp, at "angiotensin II-antagonist" ændres til "valsartan" i denne indikation.

CHMP vedtog følgende:

"Diovan Comp fastdosiskombination er indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende ved hjælp af valsartan eller hydrochlorothiazid monoterapi".

Afsnit 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde

I dette afsnit identificerede CHMP flere områder, hvor der findes uoverensstemmelser.

Det første område, hvor der findes uoverensstemmelser, omhandler forslaget om at tilpasse doseringsanvisningen for de højere dosisstyrker, så der lægges vægt på, at der kun bør skiftes direkte, når det drejer sig om patienter, som får valsartan monoterapi. Data fra de to faktorielle undersøgelser og vejledningen om klinisk undersøgelse af lægemidler i forbindelse med behandling af hypertension ("Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of hypertension") understøtter det direkte skift fra monoterapi til den faste kombination af 160/25 mg eller 320/12,5-25 mg hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende ved hjælp af valsartan eller hydrochlorothiazid monoterapi.

CHMP fandt et lille rationale for at understøtte skiftet fra HCTZ monoterapi til en kombinationsterapi bestående af 160 eller 320 mg valsartan, og anbefalede en trinvis dosistitrering.

Det andet spørgsmål på listen med uafklarede spørgsmål drejede sig om dosistitrering. Da en del patienter vil kunne opnå blodtrykskontrol ved kun at øge dosis af den ene komponent og set i lyset af sikkerheden i forbindelse med bivirkninger, der tillader dosistitrering med begge komponenter, anbefalede CHMP titreringen med kun den ene komponent ad gangen.

CHMP vedtog følgende:

"Den anbefalede dosis for Diovan Comp X mg/Y mg er én filmovertrukket tablet én gang dagligt. Dosistitrering med de individuelle komponenter anbefales. I de enkelte tilfælde bør optitrering af individuelle komponenter til den næste dosis følges for at mindske risikoen for hypotension og andre bivirkninger.

Når det skønnes klinisk påkrævet, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes hos patienter, hvis blodtryk ikke kan kontrolleres tilfredsstillende ved hjælp af valsartan eller hydrochlorothiazid monoterapi, såfremt den anbefalede dosistitreringssekvens for de individuelle komponenter følges.

Den kliniske reaktion på Diovan Comp bør evalueres efter påbegyndelse af terapien, og hvis blodtrykket stadig ikke kan kontrolleres, kan dosis øges ved at øge mængden af en af komponenterne til en maksimumdosis Diovan Comp 320 mg/25 mg."

Det tredje spørgsmål, der blev diskuteret, drejede sig om, at den gensidige anerkendelsesprocedure for produktresuméer begrænser anvendelsen af både valsartan/HCTZ 160/25 og 320/25 mg hos patienter, hvis gennemsnitlige diastoliske blodtryk i siddende stilling er ≥ 100 mmHg. Men ifølge de europæiske retningslinjer for behandling af hypertension ("the European hypertension treatment Guidelines", Mancia et al., Eur Heart J 2007; 28(12):1462-536) er dette ikke længere påkrævet. Det generelt gunstige risk/benefit-forhold for valsartan/HCTZ 160/25 og 320/25 mg bør også tages med i betragtningerne.

For at kunne bedømme en mulig ophævelse af den nuværende begrænsning vurderede CHMP data om sikkerhed og effekt fra en undergruppeanalyse af patienter med baseline gennemsnitligt diastolisk blodtryk i siddende stilling på < 100 mmHg og ≥ 100 mmHg. CHMP bemærkede, at effekten af behandlingen var større hos patienter med det høje baseline blodtryk og konkluderede, at en begrænsning i brugen af valsartan/HCTZ 160/25 og 320/25 mg til patienter med svært forhøjet blodtryk ikke længere er påkrævet.

Det fjerde spørgsmål drejede sig om tidsperioden med maksimal virkning. CHMP konstaterede, at der blev observeret et større fald i både det systoliske og det diastoliske blodtryk i undersøgelserne med ikke-responderende patienter ved alle styrker fra uge 4 til uge 8 sammenlignet med de faktorielle undersøgelser.

Kliniske data viser dog, at den antihypertensive effekt af alle doser af valsartan/HCTZ kunne påvises inden for to uger, og den maksimale effekt opnås inden for fire uger. To undersøgelser blev indgivet for at understøtte disse data: de placebokontrollerede undersøgelser og undersøgelserne med patienter, der ikke responderede på valsartan monoterapi.

CHMP vedtog således følgende indikation: *"Den antihypertensive effekt kan påvises inden for to uger. Hos de fleste patienter ses den maksimale effekt inden for fire uger. Men hos nogle patienter kan fire til otte ugers behandling være nødvendig. Der skal tages højde for dette under dosistitrering".*

I forbindelse med den højeste dosis besluttede CHMP følgende:

"Hvis der ikke ses nogen yderligere relevant effekt af Diovan Comp 320 mg/25 mg efter otte uger, bør det overvejes, om behandling med et yderligere eller et alternativt antihypertensivt lægemiddel skal iværksættes (se afsnit 5.1)".

Med hensyn til leverinsufficiens elimineres størstedelen af valsartan, hovedsageligt som uforandret lægemiddel i galden via leverclearance. Da valsartan ikke bør gives til patienter med stærkt nedsat leverfunktion, biliær cirrhose og kolestase, anbefalede CHMP, at der bliver indarbejdet krydshenvisninger i afsnit 4.3, 4.4 og 5.2.

Afsnit 4.3 - Kontraindikationer

Der var store forskelle i kontraindikationerne.

Følgende kontraindikationer var ikke medtaget i alle medlemsstater:

- Leverencefalopati
- Biliær obstruktion
- Urinsyreigt
- Addisons sygdom

Disse kontraindikationer blev slettet i den reviderede produktinformation, da CHMP fandt tilstrækkeligt med begrundelser og derfor besluttede denne udelukkelse.

Når det gælder brugen af Diovan Comp under graviditet og amning, besluttede CHMP at slette amning som en kontraindikation i det reviderede produktresumé.

AIIR (angiotensin II-receptor) antagonist bør ikke kontraindiceres under amning. Selv om hydrochlorothiazid udskilles i modermælk hos mennesker, berettiger dette ikke en kontraindikation.

Afsnit 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I forbindelse med natrium- og/eller volumendepleterede patienter besluttede CHMP at slette den sidste sætning i dette afsnit, da dette skønnedes at være alment tilgængelig viden: *"Symptomerne på væske- eller elektrolytforstyrrelser er tørhed i munden, tørst, svækkelse, letargi, sløvhed, rastløshed, muskelsmerter eller -krampe, muskelsvaghed, hypotension, oligouri, takykardi og mave-tarmforstyrrelser såsom kvalme eller opkastning"*.

CHMP anbefalede at tilføje "lysfølsomhed i forbindelse med hydrochlorothiazid" under dette afsnit med en krydshenvisning til afsnit 4.8 og en specifik advarsel om at overvåge skjoldbruskkirtelfunktionen. En specifik advarsel henvendt til sportsudøvere skulle slettes, da CHMP's holdning var, at lægemidler ikke bør indtages med sportspræstationer for øje.

Afsnit 4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I tråd med CHMP's anbefalinger er oplysninger om interaktion med valsartan og hydrochlorothiazid blevet tilføjet. Desuden er der blevet slettet et punkt om interaktion med tetracyclin. I forbindelse med indtagelse af alkohol under brugen af Diovan Comp blev udtalelsen *øget ortostatisk hypotension kan forekomme* drøftet.

CHMP overvejede at medtage et stykke tekst om transportproteiner involveret i optagelsen og elimineringen af valsartan og hydrochlorothiazid under dette afsnit. Indehaveren af markedsføringstilladelsen begrundede beslutningen om ikke at medtage oplysningerne om transportproteiner under afsnit 4.5 i produktresuméet for Diovan Comp, hvilket stemmer overens med resultatet af indbringelsesproceduren for Diovan.

CHMP besluttede i den harmoniserede produktinformation at medtage følgende, som interagerer med Diovan Comp: Metformin og kontraststoffer, der indeholder jod.

Afsnit 4.6 - Graviditet og amning

En harmoniseret formulering om graviditet for hele klassen af angiotensin II-receptorantagonister (AIIRA) blev indført i oktober 2007 (anbefalinger fra EMEA's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning i forbindelse med brug af ACE-hæmmere og AIIRA under graviditet). Baseret på QRD-kommentarerne om Diovan og på den klassificerende tekst om brugen af AIIRA under graviditet blev afsnit 4.6 implementeret. For læsbarhedens skyld reviderede CHMP dette afsnit og besluttede at tilføje oplysninger om thiazid.

Afsnit 4.8 - Bivirkninger

CHMP besluttede at medtage bivirkningen *nyresvigt* som nævnt i produktresuméet for Diovan. Medtagelsen af *synkope* under afsnit 4.8 er også berettiget. I henhold til retningslinjen vedrørende produktresuméer kategoriserede CHMP bivirkningen synkope under frekvenskategorien "ikke kendt".

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlen.

- Produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den indsendte dokumentation og den faglige drøftelse i udvalget -

anbefaler CHMP ændring af markedsføringstilladelsen for Diovan Comp og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg/12,5 mg filmoverttrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg/12,5 mg filmoverttrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg/25 mg filmoverttrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg/12,5 mg filmoverttrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg/25 mg filmoverttrukne tabletter

[Se Bilag I – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 80 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
Hver tablet indeholder 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
Hver tablet indeholder 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.
Hver tablet indeholder 320 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
Hver tablet indeholder 320 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.
[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

Den faste dosiskombination af Diovan Comp er indiceret til behandling af patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med valsartan eller hydrochlorthiazid i monoterapi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis Diovan Comp X mg/Y mg er én filmoverttrukken tablet daglig. Individuel dosistitrering med hver af komponenterne anbefales. Optitrering af de individuelle komponenter til næste dosis bør følges i hvert enkelt tilfælde for at mindske risikoen for hypotension og andre bivirkninger.

Hvis klinisk relevant kan direkte skift fra monoterapi til den faste dosiskombination overvejes til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med valsartan eller hydrochlorthiazid som monoterapi under forudsætning af, at den anbefalede dosistitreringssekvens for hver enkelt komponent følges.

Det kliniske respons på Diovan Comp skal evalueres, når behandlingen er påbegyndt, og hvis blodtrykket forbliver ukontrolleret, kan dosis øges ved at øge enten den ene eller den anden komponent til en maksimal dosis af Diovan Comp på 320 mg/25 mg.

Der ses en betydelig antihypertensiv effekt inden for 2 uger.

Hos de fleste patienter ses maksimal effekt inden for 4 uger. Dog kan 4-8 ugers behandling være nødvendig hos nogle patienter. Dette bør tages i betragtning under dosistitrering.

Hvis der ikke ses nogen relevant supplerende effekt med Diovan Comp 320 mg/25 mg efter 8 uger, skal behandling med et supplerende eller alternativt antihypertensivt lægemiddel overvejes (se pkt. 5.1).

Administrationsmetode

Diovan Comp kan tages uafhængigt af måltider og bør administreres sammen med vand.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min). Pga. indholdet af hydrochlorthiazid er Diovan Comp kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let til moderat leverinsufficiens uden kolestase bør dosis af valsartan ikke overskride 80 mg (se pkt. 4.4). Diovan Comp er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter.

Pædiatriske patienter

Diovan Comp bør ikke anvendes til børn under 18 år pga. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for valsartan, hydrochlorthiazid, andre sulfonamid-afledte lægemidler eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Andet og tredje trimester i graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig leverinsufficiens, biliær cirrose og cholestasis.
- Stærkt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri.
- Refraktorisk hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypercalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ændringer i serumelektrolytter

Valsartan

Samtidig brug af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika, salterstatninger indeholdende kalium eller andre præparater, som kan øge kaliumniveauet (heparin o. lign.) kan ikke anbefales. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

Hydrochlorthiazid

Der er rapporteret hypokaliæmi ved behandling med thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid.

Hyppig monitorering af serumkalium anbefales.

Behandling med thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, er sat i forbindelse med hyponatriæmi og hypochloræmisk alkalose. Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, øger urinudskillelsen af magnesium, hvilket kan medføre hypomagnesiæmi. Calciumudskillelsen nedsættes af thiaziddiuretika. Dette kan medføre hypercalcæmi.

Som for alle patienter, der er i diuretikabehandling, skal der foretages bestemmelse af serumelektrolytter med passende intervaller.

Patienter med natrium- og/eller væskemangel

Patienter, der får thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, skal observeres for kliniske tegn på ændringer i væske- og elektrolytbalancen.

Symptomatisk hypotension kan i sjældne tilfælde opstå efter påbegyndt behandling med Diovan Comp hos patienter med alvorlig natrium- og/eller væskemangel, såsom de, der får høje doser af diuretika. Natrium- og/eller væskemangel bør korrigeres før behandling med Diovan Comp initieres.

Patienter med alvorlig kronisk hjertesvigt eller andre lidelser med stimulation af renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Hos patienter, hvis nyrefunktion kan afhænge af aktiviteten af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. patienter med alvorlig kongestiv hjertesvigt), er behandling med ACE-hæmmere blevet relateret til oliguri og/eller progressiv azotæmi og i sjældne tilfælde til akut nyresvigt. Brugen af Diovan Comp til patienter med alvorlig kronisk hjertesvigt er ikke klarlagt.

Det kan derfor ikke udelukkes, at anvendelse af Diovan Comp, pga. hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet, også kan være forbundet med nedsættelse af nyrefunktionen. Diovan Comp bør ikke anvendes til disse patienter.

Nyrearteriestenose

Diovan Comp bør ikke anvendes til behandling af hypertension hos patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt nyre, da blodurea og serumkreatinin kan øges hos sådanne patienter.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med Diovan Comp, da deres renin-angiotensin-system ikke er aktiveret.

Aorta- og mitralklapstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer bør der udvises særlig forsigtighed over for patienter med aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion med en kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se pkt. 4.2). Periodisk monitorering af serumkalium, serumkreatinin og serumurinsyre anbefales, når Diovan Comp anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion.

Nyretransplantation

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med sikkerheden ved brug af Diovan Comp til patienter, som for nyligt er blevet nyretransplanteret.

Nedsat leverfunktion

Diovan Comp bør anvendes med forsigtighed til patienter med mild til moderat leverinsufficiens uden cholestasis (se pkt. 4.2 og 5.2).

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, forværrer eller aktiverer systemisk lupus erythematosus.

Andre stofskifteforstyrrelser

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumværdier af kolesterol, triglycerider og urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin eller orale antidiabetika være påkrævet.

Thiazider kan nedsætte calciumudskillelsen i urin og forårsage en tilbagevendende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Markant hypercalcæmi kan være tegn på underliggende hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for paratyroid funktion.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis re-administration af diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Generelt

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tidligere har vist overfølsomhed over for andre angiotensin II-antagonister. Risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid er størst hos patienter med allergi eller astma.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner relateret til både valsartan og hydrochlorthiazid

Samtidig anvendelse anbefales ikke

Lithium

Reversible forhøjelser af serumlithiumkoncentrationer og toksicitet er blevet rapporteret ved samtidig brug af ACE-hæmmere og thiazider, herunder hydrochlorthiazid. På grund af den manglende erfaring med samtidig brug af valsartan og lithium kan kombinationen ikke anbefales. Hvis kombinationen viser sig nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af serumlithium.

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

Andre antihypertensiva

Diovan Comp kan øge effekten af andre præparater med antihypertensiv effekt (f.eks. ACE-hæmmere, betablokkere, calciumantagonister).

Pressoraminer (f.eks. noradrenalin, adrenalin)

Muligvis nedsat respons på pressoraminer, men ikke tilstrækkeligt til at udelukke brugen af dem.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), herunder selektive COX-2-hæmmere, acetylsalicylsyre >3 g/dag og ikke-selektive NSAID

NSAID kan svække den antihypertensive effekt af både angiotensin II-antagonister og hydrochlorthiazid, når de administreres samtidig. Ydermere kan samtidig brug af Diovan Comp og NSAID føre til forværring af nyrefunktionen og forhøjelse af serumkalium. Det anbefales derfor at monitorere nyrefunktionen i begyndelsen af behandlingen, ligesom tilstrækkelig hydrering af patienten anbefales.

Interaktioner relateret til valsartan

Samtidig anvendelse anbefales ikke

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium og andre stoffer, der kan forhøje kaliumniveauerne

Hvis samtidig behandling med et lægemiddel, som påvirker kaliumniveauerne, vurderes nødvendig, tilrådes monitorering af plasmakalium.

Ingen interaktioner

I lægemiddelinteraktionsstudier med valsartan er der ikke fundet klinisk signifikante interaktioner med nogen af de følgende stoffer: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indomethacin,

hydrochlorthiazid, amlodipin, glibenclamid. Digoxin og indomethacin kan muligvis interagere med hydrochlorthiazidkomponenten af Diovan Comp (se interaktioner relateret til hydrochlorthiazid).

Interaktioner relateret til hydrochlorthiazid

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

Lægemidler forbundet med kaliumtab og hypokalæmi (f.eks. kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin samt salicylsyre og derivater deraf) Hvis disse lægemidler skal ordineres sammen med kombinationen valsartan-hydrochlorthiazid, tilrådes monitorering af plasmakalium. Disse lægemidler kan forstærke hydrochlorthiazids effekt på serumkalium (se pkt. 4.4).

Lægemidler som kan fremkalde torsades de pointes

- Klasse Ia antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- Klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Visse antipsykotika (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Andre (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, terfenadin, vincamin i.v.)

På grund af risikoen for hypokalæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed, når det administreres sammen med lægemidler, der kan fremkalde torsades de pointes.

Digitalisglykosider

Thiazidinduceret hypokalæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der favoriserer indtræden af digitalisinducerede hjertearytmier.

Calciumsalte og D-vitamin

Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium.

Antidiabetika (orale præparater og insulin)

Behandling med et thiazid kan påvirke glucosetolerancen. Dosisjustering af antidiabetika kan være nødvendig.

Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.

Betablokkere og diazoxid

Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.

Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica (probenecid, sulfinpyrazon og allopurinol)

Dosisjustering af lægemidler mod urinsyre rigt kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge niveauet af serumurinsyre. En øget dosis af probenecid eller sulfinpyrazol kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge forekomsten af overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol.

Antikolinerge midler (f.eks. atropin, biperiden)

Antikolinerge midler kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden.

Amantadin

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.

Colestyramin- og colestipol-resiner

Absorption af thiazider, herunder hydrochlorthiazid, nedsættes i tilstedeværelse af anionbytterresiner.

Cytotoksiske midler (f.eks. cyclophosphamid, methotrexat)

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler og forstærke deres myelosuppressive virkning.

Ikke-depolariserende muskelrelaxantia (f.eks. tubocurarin)

Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af curarederivater.

Ciclosporin

Anvendelse samtidig med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer.

Alkohol, anæstetika og sedativa

Potentiering af ortostatisk hypotension kan forekomme.

Methyldopa

Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi hos patienter, der fik samtidig behandling med methyldopa og hydrochlorthiazid.

Carbamazepin

Patienter, der får hydrochlorthiazid samtidig med carbamazepin, kan udvikle hyponatriæmi. Sådanne patienter skal derfor oplyses om risikoen for hyponatriæmiske reaktioner og skal monitoreres for disse.

Kontraststoffer med iod

I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparater. Patienter skal rehydreres før administrationen.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Valsartan

Det frarådes at bruge angiotensin II-antagonister (AIIA) i første trimester af graviditeten (se pkt. 4.4). Brug af AIIA er kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester er ikke entydige. En let forhøjet risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af angiotensin-II antagonist, men lignende risici kan eksistere for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug under graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal anden behandling påbegyndes.

Eksponering for behandling med AIIA i andet og tredje trimester er kendt for at medføre human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se også pkt. 5.3).

Det anbefales at udføre ultralydsscanning for at tjekke nyrefunktionen og kraniet, hvis fosteret har været udsat for AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget AIIA skal observeres tæt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særlig i første trimester, er begrænsede.

Dyreforsøg er utilstrækkelige. Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids

farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter, såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Amning

Der foreligger ikke tilgængelig dokumentation vedrørende brug af valsartan under amning. Hydrochlorthiazid udskilles i modermælken. Anvendelse af Diovan Comp under amning anbefales derfor ikke. Alternativ behandling med en bedre etableret sikkerhedsprofil bør foretrækkes i ammeperioden, især ved amning af neonatale eller spædbørn født før termin.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner med Diovan Comp. Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, bør der tages hensyn til, at svimmelhed og træthed undertiden kan forekomme.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger, som er rapporteret fra kliniske forsøg og laboratoriefund, og som forekommer hyppigere med valsartan plus hydrochlorthiazid *versus* placebo, samt individuelle rapporter, der er fremkommet efter markedsføring, er angivet nedenfor ifølge systemorganklassesystemet. Bivirkninger, der vides at forekomme, når hver af komponenterne gives enkeltvis, men som ikke er set i kliniske forsøg, kan forekomme under behandling med valsartan/hydrochlorthiazid.

Bivirkninger er angivet efter frekvens med de hyppigste først efter følgende regler: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1. Bivirkningsfrekvens for valsartan/hydrochlorthiazid

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig Dehydrering

Nervesystemet

Meget sjælden Svimmelhed

Ikke almindelig Paræstesi

Ikke kendt Synkope

Øjne

Ikke almindelig Sløret syn

Øre og labirint

Ikke almindelig Tinnitus

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig Hypotension

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig Hoste

Ikke kendt Ikke-kardiogent lungeødem

Mave-tarm-kanalen

Meget sjælden Diarré

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig Myalgi

Meget sjælden Artralgi

Nyrer og urinveje

Ikke kendt Nedsat nyrefunktion

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig Træthed

Undersøgelser

Ikke kendt	Forhøjet serumurinsyre, forhøjet serumbilirubin og serumkreatinin, hypokaliæmi, hyponatriæmi, forhøjet blodureanitrogen, neutropeni
------------	---

Yderligere oplysninger om de individuelle komponenter

Bivirkninger, der tidligere er rapporteret med en af de enkelte komponenter, kan være potentielle bivirkninger ved Diovan Comp, også selvom de ikke er set i kliniske forsøg eller i perioden efter markedsføring.

Tabel 2. Bivirkningfrekvens for valsartan

Blod og lymfesystem

Ikke kendt	Fald i hæmoglobin, fald i hæmatokrit, trombocytopeni
------------	--

Immunsystemet

Ikke kendt	Andre overfølsomheds-/allergiske reaktioner, herunder serumsyge
------------	---

Metabolisme og ernæring

Ikke kendt	Forhøjet serumkalium
------------	----------------------

Øre og labyrint

Ikke almindelig	Vertigo
-----------------	---------

Vaskulære sygdomme

Ikke kendt	Vasculitis
------------	------------

Mave-tarm-kanalen

Ikke almindelig	Mavesmerter
-----------------	-------------

Lever og galdeveje

Ikke kendt	Forhøjede leverfunktionstal
------------	-----------------------------

Hud og subkutane væv

Ikke kendt	Angioødem, udslæt, pruritus
------------	-----------------------------

Nyrer og urinveje

Ikke kendt	Nyresvigt
------------	-----------

Tabel 3. Bivirkningsfrekvens for hydrochlorthiazid

Hydrochlorthiazid er blevet ordineret ekstensivt i mange år, ofte i højere doser end dem, der administreres med Diovan Comp. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med thiazid, herunder hydrochlorthiazid, som monoterapi.

Blod og lymfesystem

Sjælden	Trombocytopeni, undertiden med purpura
Meget sjælden	Agranulocytose, leukopeni, hæmolytisk anæmi, knoglemarvsdepression

Immunsystemet

Meget sjælden	Overfølsomhedsreaktioner
---------------	--------------------------

Psykiske forstyrrelser

Sjælden	Depression, søvnforstyrrelser
---------	-------------------------------

Nervesystemet

Sjælden	Hovedpine
---------	-----------

Hjerte

Sjælden	Hjerterytmier
---------	---------------

Vaskulære sygdomme

Almindelig	Postural hypotension
------------	----------------------

Luftveje, thorax og mediastinum

Meget sjælden	Åndedrætsbesvær, herunder pneumonitis og lungeødem
---------------	--

Mave-tarm-kanalen

Almindelig
Sjælden
Meget sjælden
Lever og galdeveje

Sjælden

Hud og subkutane væv

Almindelig
Sjælden
Meget sjælden

Appetitløshed, let kvalme og opkastning
Forstoppelse, gastrointestinalt ubehag
Pancreatitis

Intrahepatisk kolestase eller gulsot

Urticaria og andre former for udslæt
Lysfølsomhed
Nekrotiserende vasculitis og toksisk epidermal nekrolyse, kutane lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus

Det reproduktive system og mammae

Almindelig

Impotens

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering med valsartan kan resultere i udtalt hypotension, som kan føre til nedsat bevidsthedsniveau, kredsløbskollaps og/eller shock. Derudover kan følgende tegn og symptomer forekomme som følge af overdosis af hydrochlorthiazid: kvalme, døsighed, hypovolæmi og elektrolytforstyrrelser forbundet med hjertearytmier og muskelkramper.

Behandling

De terapeutiske foranstaltninger afhænger af tidspunktet for indtagelse og af symptomernes art og alvor. I behandlingen er stabilisering af kredsløbet det vigtigste.

Ved hypotension skal patienten lægges på ryggen, og der bør hurtigt gives salt- og væskesupplement. Valsartan kan ikke elimineres via hæmodialyse pga. dets stærke plasmabindinggrad, mens clearance af hydrochlorthiazid vil kunne øges ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonister og diuretika, valsartan og diuretika, ATC-kode: C09DA03

Valsartan/hydrochlorthiazid

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på hydrochlorthiazid 12,5 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) sammenlignet med hydrochlorthiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) og hydrochlorthiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 80/12,5 mg (60 %) sammenlignet med hydrochlorthiazid 12,5 mg (25 %) og hydrochlorthiazid 25 mg (27 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på valsartan 80 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) sammenlignet med valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) og valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 80/12,5 mg (51 %) sammenlignet med valsartan 80 mg (36 %) og valsartan 160 mg (37 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, placebo-kontrolleret faktorforsøg til sammenligning af forskellige dosiskombinationer af valsartan/hydrochlorthiazid i forhold til deres respektive komponenter sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) sammenlignet med placebo (1,9/4,1 mmHg) og både hydrochlorthiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) og valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 80/12,5 mg (64 %) sammenlignet med placebo (29 %) og hydrochlorthiazid (41 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på hydrochlorthiazid 12,5 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) sammenlignet med hydrochlorthiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (blodtryk <140/90 mmHg eller reduktion i systolisk blodtryk ≥ 20 mmHg eller reduktion i diastolisk blodtryk ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (50 %) sammenlignet med hydrochlorthiazid 25 mg (25 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på valsartan 160 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med både kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) og valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) sammenlignet med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Forskellen i blodtryksreduktion mellem doserne 160/25 mg og 160/12,5 mg opnåede også statistisk signifikans. Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 160/25 mg (68 %) og 160/12,5 mg (62 %) sammenlignet med valsartan 160 mg (49 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, placebo-kontrolleret faktorforsøg til sammenligning af forskellige dosiskombinationer af valsartan/hydrochlorthiazid i forhold til deres respektive komponenter sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) og 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) sammenlignet med placebo (1,9/4,1 mmHg) og de respektive monoterapier, dvs. hydrochlorthiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorthiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) og valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 160/25 mg (81 %) og valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (76 %) sammenlignet med placebo (29 %) og de respektive monoterapier, dvs. hydrochlorthiazid 12,5 mg (41 %), hydrochlorthiazid 25 mg (54 %) og valsartan 160 mg (59 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på hydrochlorthiazid 12,5 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) sammenlignet med hydrochlorthiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (blodtryk <140/90 mmHg eller reduktion i systolisk blodtryk ≥ 20 mmHg eller reduktion i diastolisk blodtryk ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (50 %) sammenlignet med hydrochlorthiazid 25 mg (25 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på valsartan 160 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med både kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) og valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) sammenlignet med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Forskellen i blodtryksreduktion mellem doserne 160/25 mg og 160/12,5 mg opnåede også statistisk signifikans. Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 160/25 mg (68 %) og 160/12,5 mg (62 %) sammenlignet med valsartan 160 mg (49 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, placebo-kontrolleret faktorforsøg til sammenligning af forskellige dosiskombinationer af valsartan/hydrochlorthiazid i forhold til deres respektive komponenter sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) og 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) sammenlignet med placebo (1,9/4,1 mmHg) og de respektive monoterapier, dvs. hydrochlorthiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorthiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) og valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 160/25 mg (81 %) og valsartan/hydrochlorthiazid 160/12,5 mg (76 %) sammenlignet med placebo (29 %) og de respektive monoterapier, dvs. hydrochlorthiazid 12,5 mg (41 %), hydrochlorthiazid 25 mg (54 %) og valsartan 160 mg (59 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på valsartan 320 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med både kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) og valsartan/hydrochlorthiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) sammenlignet med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Forskellen i systolisk blodtryksreduktion mellem doserne 320/25 mg og 320/12,5 mg opnåede også statistisk signifikans. Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 320/25 mg (75 %) og 320/12,5 mg (69 %) sammenlignet med valsartan 320 mg (53 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, placebo-kontrolleret faktorforsøg til sammenligning af forskellige dosiskombinationer af valsartan/hydrochlorthiazid i forhold til deres respektive komponenter sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) og 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) sammenlignet med placebo (7,0/5,9 mmHg) og de respektive monoterapier, dvs. hydrochlorthiazid 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorthiazid 25 mg (14,5/10,8 mmHg) og valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 320/25 mg (85 %) og 320/12,5 mg (83 %) sammenlignet med placebo (45 %) og de respektive monoterapier, dvs. hydrochlorthiazid 12,5 mg (60 %), hydrochlorthiazid 25 mg (66 %) og valsartan 320 mg (69 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret forsøg med patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på valsartan 320 mg, sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med både kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) og valsartan/hydrochlorthiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) sammenlignet med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Forskellen i systolisk blodtryksreduktion mellem doserne 320/25 mg og 320/12,5 mg opnåede også statistisk signifikans. Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 320/25 mg (75 %) og 320/12,5 mg (69 %) sammenlignet med valsartan 320 mg (53 %).

I et dobbeltblindt, randomiseret, placebo-kontrolleret faktorforsøg til sammenligning af forskellige dosiskombinationer af valsartan/hydrochlorthiazid i forhold til deres respektive komponenter sås signifikant større middelreduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk med kombinationen valsartan/hydrochlorthiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) og 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) sammenlignet med placebo (7,0/5,9 mmHg) og de respektive monoterapier, dvs. hydrochlorthiazid 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorthiazid 25 mg (14,5/10,8 mmHg) og valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Desuden responderede en signifikant højere procentdel af patienterne (diastolisk blodtryk <90 mmHg eller reduktion ≥ 10 mmHg) med valsartan/hydrochlorthiazid 320/25 mg (85 %) og 320/12,5 mg (83 %) sammenlignet med placebo (45 %) og de respektive monoterapier, dvs. hydrochlorthiazid 12,5 mg (60 %), hydrochlorthiazid 25 mg (66 %) og valsartan 320 mg (69 %).

Dosisafhængige fald i serumkalium forekom i kontrollerede kliniske forsøg med valsartan + hydrochlorthiazid. Nedsat serumkalium forekom hyppigere hos patienter, der fik 25 mg

hydrochlorthiazid end hos dem, der fik 12,5 mg hydrochlorthiazid. I kontrollerede kliniske forsøg med valsartan/hydrochlorthiazid blev hydrochlorthiazids kaliumsænkende virkning svækket af valsartans kaliumbesparende virkning.

Den gavnlige virkning af valsartan i kombination med hydrochlorthiazid på kardiovaskulær mortalitet og morbiditet er ikke kendt i øjeblikket.

Epidemiologiske studier har vist, at langvarig behandling med hydrochlorthiazid nedsætter risikoen for kardiovaskulær mortalitet og morbiditet.

Valsartan

Valsartan er en oralt aktiv og specifik angiotensin II-receptorantagonist. Det virker selektivt på AT₁-receptor-subtypen, som er ansvarlig for angiotensin II's kendte virkninger. Efter hæmning af AT₁-receptoren med valsartan forhøjes angiotensin II's plasmaniveau. Dette kan stimulere den ublokerede AT₂-receptor-subtype, som tilsyneladende modvirker effekten af AT₁-receptoren. Valsartan udviser ikke partiel agonistaktivitet på AT₁-receptoren og har en meget højere (ca. 20.000 gange) affinitet for AT₁-receptoren end for AT₂-receptoren. Så vidt vides bindes valsartan ikke til eller blokerer andre hormonreceptorer eller ionkanaler, der vides at være vigtige for den kardiovaskulære regulering.

Valsartan hæmmer ikke ACE (også kendt som kininase II), som omdanner angiotensin I til angiotensin II og nedbryder bradykinin. Da der ikke er nogen virkning på ACE og ingen potensering af bradykinin eller substans P, er det usandsynligt, at behandling med angiotensin II-antagonister vil være forbundet med hoste. I kliniske undersøgelser, hvor valsartan blev sammenlignet med en ACE-hæmmer, var incidensen af tør hoste signifikant ($P < 0,05$) mindre hos patienter i valsartanbehandling end hos patienter i behandling med en ACE-hæmmer (henholdsvis 2,6 % *versus* 7,9 %). I en klinisk undersøgelse med patienter, som tidligere havde haft tør hoste under behandling med en ACE-hæmmer, konstateredes tør hoste hos 19,5 % af patienterne i valsartanbehandling, hos 19,0 % i thiazidbehandling, sammenholdt med 68,5 % i behandling med en ACE-hæmmer ($P < 0,05$).

Når valsartan administreres til hypertensive patienter, sker der en reduktion af blodtrykket uden påvirkning af pulsen. Efter oral indtagelse af en enkelt dosis, sætter den antihypertensive effekt hos de fleste patienter ind i løbet af 2 timer, og den maksimale reduktion af blodtrykket opnås i løbet af 4-6 timer. Den antihypertensive effekt varer i 24 timer efter dosering. Ved gentagen dosering opnås den maksimale blodtryksnedsættelse, uanset dosis, som regel inden for 2-4 uger, og den opretholdes under langvarige behandlingsforløb. Ved kombination med hydrochlorthiazid opnås yderligere signifikant additiv blodtrykssænkning.

Pludselig seponering af valsartan har ikke resulteret i rebound-hypertension eller andre uønskede kliniske virkninger.

Hos hypertensive patienter med type 2 diabetes og mikroalbuminuri er det vist, at valsartan reducerer udskillelse af albumin i urinen. MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan)-undersøgelsen vurderede reduktionen i udskillelse af albumin via urinen (UAE) med valsartan (80-160 mg 1 gang daglig) versus amlodipin (5-10 mg 1 gang daglig), hos 332 type 2 diabetespatienter (gennemsnitsalder: 58 år; 265 mænd) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min) og normalt eller højt blodtryk og med bevaret nyrefunktion (blodkreatinin <120 µmol/l). Efter 24 uger var UAE reduceret ($p < 0,001$) med 42 % (-24,2 µg/min; 95 % konfidensinterval: -40,4 til -19,1) med valsartan og cirka 3 % (-1,7 µg/min; 95 % konfidensinterval: -5,6 til 14,9) med amlodipin trods ensartet reduktion af blodtryksværdierne i begge grupper. DROP (Diovan Reduction of Proteinuria)-undersøgelsen undersøgte yderligere effektiviteten af valsartan mht. reduktion af UAE hos 391 hypertensive patienter (BT=150/88 mmHg) med type 2 diabetes, albuminuri (gennemsnit=102 µg/min; 20-700 µg/min) og bevaret nyrefunktion (gennemsnitlig serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterne blev randomiseret til en af 3 valsartandoser (160, 320 eller 640 mg 1 gang daglig) og blev behandlet i 30 uger. Formålet med undersøgelsen var at bestemme den optimale valsartandosis til reduktion af UAE hos hypertensive patienter med type 2 diabetes. Efter 30 uger var den procentvise ændring af UAE signifikant reduceret med 36 % i forhold til baseline med valsartan 160 mg (95 % konfidensinterval: 22 til 47 %) og med 44 % med valsartan 320 mg

(95 % konfidensinterval: 31 til 54 %). Konklusionen var, at 160-320 mg valsartan gav klinisk relevante reduktioner af UAE hos hypertensive patienter med type 2 diabetes.

Hydrochlorthiazid

Thiaziddiuretikas virkningssted er primært i tubulus contortus distalis. Det er blevet påvist, at der er en højaffinitetsreceptor i cortex renalis som det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i tubulus contortus distalis. Thiaziders virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻ symporteren, måske ved at konkurrere om Cl⁻-sitet, hvorved elektrolytresorptionsmekanismerne påvirkes: direkte øgning af natrium- og chloridudskillelsen i omtrent samme omfang, og indirekte, gennem denne diuretiske virkning, reduktion af plasmavolumenet med deraf følgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og kaliumtab i urin samt en reduktion i serumkalium. Renin-aldosteron-koblingen medieres af angiotensin II, så reduktionen i serumkalium er mindre udtalt ved samtidig administration af valsartan end den observeret ved monoterapi med hydrochlorthiazid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Valsartan/hydrochlorthiazid

Den systemiske tilgængelighed af hydrochlorthiazid nedsættes med omkring 30 %, når det administreres samtidig med valsartan. Valsartans kinetik ændres ikke markant af samtidig administration sammen med hydrochlorthiazid. Denne observerede interaktion har ingen effekt på brug af kombinationen valsartan og hydrochlorthiazid, da kontrollerede forsøg har vist en tydelig antihypertensiv virkning, som er større end den, der ses, når et af de aktive stoffer gives alene, eller ved placebo.

Valsartan

Absorption

Efter oral administration af valsartan alene nås maksimale plasmakoncentrationer af valsartan efter 2–4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde reducerer eksponeringen (målt ved AUC) for valsartan med cirka 40 %, og den maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) med cirka 50 %, selv om valsartankoncentrationen i plasma fra cirka 8 timer efter doseringen er ens for gruppen med føde og en fastende gruppe. Denne reduktion i AUC er dog ikke ledsaget af nogen klinisk signifikant reduktion af den terapeutiske effekt, og valsartan kan derfor gives med eller uden føde.

Distribution

Steady-state fordelingsvolumen af valsartan efter intravenøs administration er cirka 17 liter, hvilket tyder på, at valsartan ikke fordeles i væv i udstrakt grad. Valsartan er i høj grad bundet til serumproteiner (94–97 %), hovedsageligt serumalbumin.

Biotransformation

Valsartan biotransformerer ikke i stort omfang, idet kun cirka 20 % af dosen genfindes som metabolitter. En hydroxymetabolit er blevet identificeret i plasma i lave koncentrationer (mindre end 10 % af valsartans AUC). Denne metabolit er farmakologisk inaktiv.

Udskillelse

Valsartan udviser tokompartiment halveringskinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ time og $t_{1/2\beta}$ omkring 9 timer). Valsartan udskilles primært i fæces (cirka 83 % af dosis) og i urin (cirka 13 % af dosis), hovedsageligt som uomdannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearance cirka 2 l/t, og den renale clearance er 0,62 l/t (cirka 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis er absorptionen af hydrochlorthiazid hurtig ($t_{\max}$ omkring 2 t) med lignende absorptionskarakteristika for både suspensions- og tabletformulering. Hydrochlorthiazids absolutte

biotilgængelighed er 60–80 % efter oral administration. Det er blevet rapporteret, at samtidig indtagelse af mad både øger og reducerer hydrochlorthiazids systemiske tilgængelighed sammenlignet med den fastende tilstand. Omfanget af disse virkninger er lille og har minimal klinisk betydning. Øgningen i middel-AUC er lineær og dosisproportional i det terapeutiske område. Der er ingen ændring i kinetikken for hydrochlorthiazid ved gentagen dosering, og akkumuleringen er minimal ved dosering én gang dagligt.

Distribution

Distributions- og eliminationskinetikken er generelt blevet beskrevet ved tokompartments henfaldsfunktion. Distributionsvolumenet er 4–8 l/kg.

Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40–70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter, hvor niveauet af det er ca. 1,8 gange højere end i plasma.

Udskillelse

For hydrochlorthiazids vedkommende udskilles >95 % af den absorberede dosis uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv udskillelse i de renale tubuli. Den terminale halveringstid er 6–15 t.

Særlige populationer

Ældre

Hos nogle ældre patienter blev der observeret en noget højere plasmakoncentration af valsartan end hos yngre patienter, men det er ikke vist at have nogen klinisk signifikans.

Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige.

Nedsat nyrefunktion

Ved den anbefalede dosis af Diovan Comp er dosisjustering ikke nødvendig for patienter med kreatininclearance på 30–70 ml/min.

Der findes ingen tilgængelige data for anvendelse af Diovan Comp til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min) og patienter i dialyse. Valsartan er i høj grad bundet til plasmaprotein og fjernes ikke ved dialyse, mens clearance af hydrochlorthiazid vil kunne øges ved dialyse.

Renal clearance består for hydrochlorthiazids vedkommende af passiv filtration og aktiv udskillelse i de renale tubuli. Som forventet af en forbindelse, der udskilles næsten udelukkende via nyrerne, har nyrefunktionen en markant virkning på hydrochlorthiazids kinetik (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

I farmakokinetiske forsøg omfattende patienter med let (n=6) til moderat (n=5) leverinsufficiens var eksponeringen for valsartan omtrent fordoblet sammenlignet med raske frivillige.

Der findes ingen tilgængelige data for anvendelse af valsartan til patienter med alvorlig leverinsufficiens (se pkt. 4.3). Leversygdom har ingen signifikant indflydelse på hydrochlorthiazids farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Den potentielle toksicitet af kombinationen valsartan og hydrochlorthiazid efter oral administration er blevet undersøgt hos rotter og silkeaber i forsøg på op til seks måneders varighed. Der fremkom ingen fund, der ville udelukke brugen af den terapeutiske dosis hos mennesker.

De ændringer, som kombinationspræparatet fremkaldte i toksicitetsforsøgene, skyldtes højst sandsynligt valsartan. Det toksikologiske målorgan var nyren, og reaktionen var mere markant hos silkeaber end hos rotter. Kombinationen medførte nyreskader (nefropati med tubulær basofili,

stigninger i plasmaurea, plasmakreatinin og serumkalium, stigning i urinvolumen og urinelektrolytter fra 30 mg/kg/dag valsartan + 9 mg/kg/day hydrochlorthiazid hos rotter og 10 + 3 mg/kg/dag hos silkeaber), sandsynligvis som følge af ændringer i renal hæmodynamik. Hos rotter repræsenterede disse doser henholdsvis 0,9 og 3,5 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m². Hos silkeaber repræsenterede disse doser henholdsvis 0,3 og 1,2 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m² (beregningerne forudsætter en oral dosis på 320 mg/dag valsartan kombineret med 25 mg/dag hydrochlorthiazid og en patient på 60 kg).

Høje doser af valsartan-hydrochlorthiazidkombinationen medførte et fald i blodtal (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit, fra 100 + 31 mg/kg/dag hos rotter og 30 + 9 mg/kg/dag hos silkeaber). Hos rotter repræsenterede disse doser henholdsvis 3,0 og 12 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m². Hos silkeaber repræsenterede disse doser henholdsvis 0,9 og 3,5 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m² (beregningerne forudsætter en oral dosis på 320 mg/dag valsartan kombineret med 25 mg/dag hydrochlorthiazid og en patient på 60 kg).

Hos silkeaber sås der skader i maveslimhinden (fra 30 + 9 mg/kg/dag). I nyrerne medførte kombinationen også hyperplasi i de afferente arterioler (ved 600 + 188 mg/kg/dag hos rotter og fra 30 + 9 mg/kg/dag hos silkeaber). Hos silkeaber repræsenterede disse doser henholdsvis 0,9 og 3,5 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m². Hos rotter repræsenterede disse doser henholdsvis 18 og 73 gange den maksimale anbefalede humane dosis af valsartan og hydrochlorthiazid udtrykt i mg/m² (beregningerne forudsætter en oral dosis på 320 mg/dag valsartan kombineret med 25 mg/dag hydrochlorthiazid og en patient på 60 kg).

Ovennævnte virkninger skyldes tilsyneladende de farmakologiske effekter af høje doser valsartan (blokering af den angiotensin II-inducerede hæmning af reninfrigivelsen med stimulering af de reninproducerende celler) og forekommer også med ACE-hæmmere. Disse fund synes ikke at være relevante for anvendelsen af terapeutiske doser valsartan til mennesker.

Kombinationen valsartan-hydrochlorthiazid er ikke blevet testet for mutagenicitet, kromosombrydning eller carcinogenicitet, da der ikke er evidens for interaktioner mellem de to stoffer. Disse test er imidlertid blevet udført separat for valsartan og hydrochlorthiazid, og det gav ingen evidens for mutagenicitet, kromosombrydning eller carcinogenicitet.

Hos rotter førte maternelle toksiske doser (600 mg/kg/dag) i de sidste dage af drægtighedsperioden samt i dieperioden til lavere overlevelse, lavere vægtforøgelse og forsinket udvikling (pinnaløsning og åbning af øregang) hos ungerne (se pkt. 4.6). Disse doser hos rotter (600 mg/kg/dag) er cirka 18 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis, udtrykt i mg/m² (beregningerne forudsætter en oral dosis på 320 mg/dag og en patient på 60 kg). Der sås lignende fund med valsartan/hydrochlorthiazid hos rotter og kaniner. I undersøgelser af den embryoføtale udvikling (segment II) med valsartan/hydrochlorthiazid hos rotter og kaniner var der ingen evidens for teratogenicitet, men der sås dog føtotoksicitet i forbindelse med maternel toksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligeligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg/12,5 mg filmovertukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg/25 mg filmovertukne tabletter
Valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 80 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
Hver filmovertrukken tablet indeholder 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
Hver filmovertrukken tablet indeholder 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.
Hver filmovertrukken tablet indeholder 320 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.
Hver filmovertrukken tablet indeholder 320 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 80 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Diovan Comp og tilhørende navne (se bilag I) 320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Valsartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Diovan Comp til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Diovan Comp
3. Sådan skal du tage Diovan Comp
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Diovan Comp filmovertrukne tabletter indeholder to aktive stoffer, der kaldes valsartan og hydrochlorthiazid. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere forhøjet blodtryk (hypertension).

- **Valsartan** tilhører en gruppe medicin, der kaldes ”angiotensin-II-hæmmere”, der hjælper med at sænke forhøjet blodtryk. Angiotensin-II er et stof, som findes i kroppen og får blodkarrene til at trække sig sammen, sådan at blodtrykket stiger. Valsartan hæmmer virkningen af angiotensin-II. Derved udvides blodkarrene, og blodtrykket falder.
- **Hydrochlorthiazid** tilhører en gruppe medicin, der kaldes thiaziddiuretika (også kendt som vanddrivende medicin). Hydrochlorthiazid øger urinmængden, som udskilles, hvilket ligeledes sænker blodtrykket.

Diovan Comp bruges til behandling af forhøjet blodtryk, som ikke kontrolleres tilstrækkeligt af et enkelt stof alene.

Forhøjet blodtryk øger belastningen af hjertet og blodkarrene. Hvis det ikke behandles, kan det føre til, at blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne beskadiges, hvilket kan ende med hjerneblødning, hjertesvigt eller nyresvigt. Forhøjet blodtryk øger risikoen for hjerteanfald. Ved at sænke blodtrykket til et normalt niveau nedsættes risikoen for at få disse lidelser.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE DIOVAN COMP

Tag ikke Diovan Comp

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for valsartan, hydrochlorthiazid, sulfonamidderivater (stoffer, der er kemisk beslægtede med hydrochlorthiazid) eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i Diovan Comp.

- hvis du er **mere end 3 måneder henne i graviditeten** (det er også bedre at undgå Diovan Comp tidligt i graviditeten – se afsnittet om graviditet).
- hvis du har en **alvorlig** leversygdom.
- hvis du har en **alvorlig** nyresygdom.
- hvis du ikke er i stand til at lade vandet.
- hvis du har gennemgået en nyretransplantation (modtaget en ny nyre).
- hvis mængden af kalium eller natrium i dit blod er lavere end normalt, eller hvis mængden af calcium i dit blod er højere end normalt på trods af behandling.
- hvis du har urinsyregigt (podagra).

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du fortælle det til din læge, inden du tager denne medicin.

Vær ekstra forsigtig med at tage Diovan Comp

- hvis du tager kaliumbesparende medicin, kaliumtilskud, salttilskud, der indeholder kalium, eller anden medicin, der øger mængden af kalium i dit blod, for eksempel heparin. Din læge kan være nødt til at måle indholdet af kalium i dit blod regelmæssigt.
- hvis mængden af kalium i dit blod er lav.
- hvis du har diarré eller voldsom opkastning.
- hvis du tager høje doser af vanddrivende medicin (diuretika).
- hvis du har en alvorlig hjertesygdom.
- hvis du lider af forsnævring i blodårerne til nyrerne.
- hvis du for nylig har fået en ny nyre.
- hvis du lider af hyperaldosteronisme. Dette er en sygdom, hvor dine binyrer producerer for meget af hormonet aldosteron. Hvis dette gælder for dig, frarådes det, at du tager Diovan Comp.
- hvis du har en lever- eller nyresygdom.
- hvis du har feber, udslæt og ledsmerter, hvilket kan være tegn på systemisk lupus erythematosus (SLE, en såkaldt autoimmun sygdom).
- hvis du har sukkersyge, urinsyregigt, for højt indhold af kolesterol eller fedt i blodet.
- hvis du har haft allergiske reaktioner ved brug af andre blodtryks-sænkende midler af denne type (angiotensin II-antagonister), eller hvis du har allergi eller astma.
- Diovan Comp kan forårsage, at hudens følsomhed over for sol øges.

Anvendelse af Diovan Comp til børn og unge (under 18 år) frarådes.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er (eller planlægger at blive) gravid. Diovan Comp frarådes i den tidlige perioden af graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan medføre alvorlige skader på dit barn, hvis det bruges på dette tidspunkt (se afsnittet om graviditet).

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Virkningen af behandlingen kan blive påvirket, hvis du tager Diovan Comp sammen med visse andre typer medicin. Det kan være nødvendigt at ændre dosis, at tage andre forholdsregler eller i nogle tilfælde stoppe med den ene medicin. Dette gælder især for følgende medicin:

- lithium, medicin, som anvendes til at behandle visse typer psykiske lidelser
- medicin, der kan påvirke eller blive påvirket af blodets kaliumindhold, såsom digoxin, et lægemiddel der kontrollerer hjerterytmen, visse antipsykotiske lægemidler
- medicin, der kan øge mængden af kalium i blodet, såsom kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, kaliumbesparende medicin, heparin

- medicin, der kan mindske mængden af kalium i dit blod, såsom kortikosteroider, visse afføringsmidler
- diuretika (vanddrivende tabletter), medicin til behandling af urinsyreigt (podagra), såsom allopurinol, lægeordineret D-vitamin eller kalktilskud, medicin mod sukkersyge (midler, der synkes, eller insulin)
- anden medicin, der sænker blodtrykket, såsom betablokkere eller methyldopa, eller medicin, der får blodkarrene til at trække sig sammen eller stimulerer hjertet, såsom noradrenalin eller adrenalin
- medicin, der skal øge blodsukkeret, såsom diazoxid
- medicin mod kræft, såsom methotrexat eller cyclophosphamid
- smertestillende midler
- gigtmedicin
- muskelafslappende midler, såsom tubocurarin
- antikolinerge midler, såsom atropin eller biperiden
- amantadin (medicin, der bruges til forebyggelse af influenza)
- colestyramin og colestipol (medicin, der bruges til behandling af forhøjet kolesterol)
- ciclosporin, medicin, der bruges ved organtransplantation for at undgå afstødning
- visse antibiotika (tetracykliner) samt bedøvende og beroligende midler
- carbamazepin, medicin, der bruges til behandling af epilepsianfald

Brug af Diovan Comp sammen med mad og drikke

Du kan tage Diovan Comp med eller uden mad.

Undgå at indtage alkohol indtil du har talt med din læge. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde mere og/eller øge risikoen for, at du bliver svimmel eller føler, at du er ved at besvime.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

- **Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, du er (eller planlægger at blive) gravid.**

Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Diovan Comp, før du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid, og råde dig til at tage anden medicin i stedet for Diovan Comp. Diovan Comp frarådes i den tidlige periode af graviditeten, og du må ikke tage det, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det bruges efter graviditetens tredje måned.

- **Fortæl det til din læge, hvis du ammer eller skal til at begynde med at amme.**

Diovan Comp frarådes til mødre, der ammer, og din læge kan vælge en anden behandling, hvis du gerne vil amme, især hvis dit barn er nyfødt eller er født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du skal være sikker på, hvordan Diovan Comp påvirker dig, før du kører bil, bruger værktøj eller betjener maskiner eller udfører andre aktiviteter, der kræver koncentration. Diovan Comp kan, som megen anden medicin mod forhøjet blodtryk, i sjældne tilfælde give svimmelhed og påvirke evnen til at koncentrere sig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Diovan Comp

[Udfyldes nationalt]

3. SÅDAN SKAL DU TAGE DIOVAN COMP

Tag altid Diovan Comp nøjagtigt efter lægens anvisning. Det vil hjælpe dig til at opnå den bedste behandling og mindske risikoen for bivirkninger. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Folk med forhøjet blodtryk har ofte ingen tegn på denne lidelse. Mange føler sig helt raske. Det er derfor vigtigt, at du overholder dine lægebesøg, selvom du føler dig rask.

Din læge vil fortælle dig helt nøjagtigt, hvor mange Diovan Comp tabletter du skal tage. Afhængig af, hvordan du reagerer på behandlingen, vil din læge måske foreslå en højere eller lavere dosis.

- Den sædvanlige dosis Diovan Comp er én tablet daglig.
- Du må ikke ændre denne dosis eller holde op med at tage tabletterne uden at tale med din læge.
- Medicinen skal tages på samme tidspunkt hver dag, som regel om morgenen.
- Du kan tage Diovan Comp med eller uden mad.
- Tag tabletten sammen med et glas vand.

Hvis du har taget for meget Diovan Comp

Hvis du oplever kraftig svimmelhed og/eller besvimer, skal du lægge dig ned og omgående kontakte lægen. Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du er kommet til at tage for mange tabletter.

Hvis du har glemt at tage Diovan Comp

Hvis du har glemt at tage en dosis, så tag den så snart du kommer i tanker om det. Hvis du snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Diovan

Dit forhøjet blodtryk kan blive værre, hvis du holder op med at tage Diovan Comp. Du må ikke stoppe med at tage din medicin, medmindre du har talt med din læge om det.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Diovan Comp kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne kan forekomme med en bestemt hyppighed, der defineres på denne måde:

- Meget almindelig: Forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter
- Almindelig: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter
- Ikke almindelig: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter
- Sjældent: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter
- Meget sjældent: Forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter
- Ikke kendt: Hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de tilgængelige oplysninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægebehandling:

Du skal omgående kontakte din læge, hvis du får symptomer på angioødem, som f.eks.

- hævelse i ansigt, tunge eller svælg
- synkebesvær
- kløende udslæt og svært ved at trække vejret

De øvrige bivirkninger omfatter:

Ikke almindelig

- hoste
- lavt blodtryk
- svimmelhed
- dehydrering (med symptomer som tørst, tør mund og tunge, sjældne vandladninger, mørk urin, tør hud)

- muskelsmerter
- træthed
- stikken/prikken eller følelsesløshed
- sløret syn
- lyde (fx hvæsen, summen) i ørerne

Meget sjældent

- diarré
- ledsmerter

Ikke kendt

- vejrtrækningsbesvær
- kraftigt nedsat vandladningsmængde
- lavt natriumindhold i blodet (undertiden med kvalme, træthed, forvirring, utilpashed, kramper)
- lavt kaliumindhold i blodet (undertiden med muskelsvaghed, muskelkramper, unormal hjerterytme)
- lavt antal hvide blodlegemer i blodet (med symptomer som feber, infektioner i huden, ondt i halsen eller mundsår pga. infektion, svaghed)
- for meget bilirubin i blodet (hvilket i alvorlige tilfælde kan farve hud og det hvide i øjnene gul)
- for meget blodureanitrogen og kreatinin i blodet (hvilket kan være tegn på unormal nyrefunktion)
- for meget urinsyre i blodet (hvilket i alvorlige tilfælde kan give podagra)
- synkope (følelse af at være ved at besvime)

Bivirkninger, der er set med valsartan eller hydrochlorthiazid alene, men ikke med Diovan Comp:

Valsartan

Ikke almindelig

- snurrende følelse
- mavesmerter

Ikke kendt

- udslæt med eller uden kløe sammen med nogle af de følgende tegn eller symptomer: feber, ledsmerter, muskelsmerter, hævede lymfekirtler og /eller influenzalignende symptomer
- udslæt, purpurfarvede pletter, feber, kløe (symptomer på betændelse i blodkar)
- lavt antal blodplader (undertiden med usædvanlige blødninger eller blå mærker)
- for meget kalium i blodet (undertiden med muskelkramper, unormal hjerterytme)
- allergiske reaktioner (med symptomer såsom udslæt, kløe, nældefeber, vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær, svimmelhed)
- hævelser, især i ansigt og hals, udslæt, kløe
- forhøjede levertal
- nedsat hæmoglobintal og procentdel røde blodlegemer i blodet (som begge i alvorlige tilfælde kan give blodmangel)
- nyresvigt

Hydrochlorthiazid

Almindelig

- kløende udslæt og andre typer udslæt
- nedsat appetit
- let kvalme og opkastning
- svimmelhed, besvimelse, når man rejser sig op

- impotens

Sjælden

- hævelser og blæredannelse i huden (pga. øget følsomhed over for sol)
- forstoppelse, mave- og tarmbesvær, leversygdomme (gulfarvning af hud eller det hvide i øjnene)
- uregelmæssigt hjerteslag (puls)
- hovedpine
- søvnforstyrrelser
- tristhed (depression)
- lavt antal blodplader (undertiden med blødninger eller blå mærker under huden)

Meget sjælden

- betændelse i blodkar med symptomer såsom udslæt, purpurrøde pletter, feber
- kløende eller rød hud
- blærer på læber, øjne eller mund
- afskallende hud
- feber
- udslæt i ansigtet sammen med ledsmerter
- muskelsygdomme
- feber (kutan lupus erythematosus)
- kraftige smerter øverst i maven, mangel på eller lavt niveau af forskellige blodceller
- alvorlige allergiske reaktioner
- vejrtrækningsbesvær
- lungebetændelse; stakåndethed

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

- Opbevares utilgængeligt for børn
- Brug ikke Diovan Comp efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.
- [Angivelse af opbevaringsforhold – Udfyldes nationalt]
- Brug ikke pakninger af Diovan Comp, der er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Diovan Comp indeholder

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]