

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επισημειωμένη ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Αυστρία	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επισημειωμένη ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βέλγιο	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βουλγαρία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βουλγαρία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επισημειωμένη ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βουλγαρία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βουλγαρία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Βουλγαρία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Κύπρος	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Κύπρος	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Κύπρος	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Δημοκρατία της Τσεχίας	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Δημοκρατία της Τσεχίας	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Δημοκρατία της Τσεχίας	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Δημοκρατία της Τσεχίας	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Δημοκρατία της Τσεχίας	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Δημοκρατία της Τσεχίας	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Δανία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Εσθονία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Εσθονία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Εσθονία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Εσθονία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Εσθονία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Φινλανδία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Γαλλία	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Γαλλία	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γαλλία	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Γαλλία	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επισημειωμένη ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Γερμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ελλάδα	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ουγγαρία	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan HCT 80/12.5 mg filmdabletta	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ουγγαρία	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan HCT 160/12.5 mg filmdabletta	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ουγγαρία	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan HCT 160/25 mg filmdabletta	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισλανδία	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιρλανδία	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιταλία	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιταλία	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιταλία	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ιταλία	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λετονία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λετονία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λετονία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λετονία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λετονία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Λιθουανία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λιθουανία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λιθουανία	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Λουξεμβούργο	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Μάλτα	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ολλανδία	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Νορβηγία	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Νορβηγία	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Νορβηγία	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Νορβηγία	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Νορβηγία	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πολωνία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	80/12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Πορτογαλία	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ρουμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimate filmate	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ρουμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimate filmate	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ρουμανία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimate filmate	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Δημοκρατία της Σλοβακίας	Novartis s.r.o. Prague Czech Republic	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Δημοκρατία της Σλοβακίας	Novartis s.r.o. Prague Czech Republic	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Δημοκρατία της Σλοβακίας	Novartis s.r.o. Prague Czech Republic	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σλοβενία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σλοβενία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σλοβενία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σλοβενία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σλοβενία	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επισημειωμένη ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con película mg	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επισημειωμένη ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επισημειωμένη ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ισπανία	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Σουηδία	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

<u>Κράτος Μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>INN</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	από του στόματος

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ DIOVAN COMP ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (Βλ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Diovan Comp περιέχει βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη. Η βαλσαρτάνη είναι από το στόμα λαμβανόμενος ενεργός αποκλειστής υποδοχέων αγγειοτασίνης II και η υδροχλωροθειαζίδη είναι διουρητικό. Ο συνδυασμός είναι χρήσιμος για ασθενείς στους οποίους η χορήγηση μονοθεραπείας με βαλσαρτάνη δεν επιφέρει επαρκή έλεγχο της πίεσης του αίματος. Η CHMP αξιολόγησε αρκετά σημεία των πληροφοριών του προϊόντος για το Diovan στα οποία παρατηρήθηκε έλλειψη εναρμόνισης.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές Ενδείξεις (βλ. Παράρτημα III για τις εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις)

«Θεραπεία ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες»

Τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές φάσης III (2 παραγοντικές και 6 με μη αποκρινόμενους) καταδεικνύουν ότι η βαλσαρτάνη χορηγούμενη σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη είναι αποτελεσματική στη μείωση της πίεσης του αίματος σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση χωρίς καμία πρόσθετη ανησυχία για την ασφάλεια και την ανεκτικότητα. Η αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης διατηρήθηκε μακροχρόνια (1-3 χρόνια) χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τη βραχυχρόνια θεραπεία. Ο συνδυασμός βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης ήταν γενικώς καλώς ανεκτός και οι ανεπιθύμητες ενέργειες και τα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου ήταν συνεπή ως προς τη φαρμακοτεχνική κλάση. Επίσης, το προφίλ ασφάλειας των συστατικών θα μπορούσε να θεωρηθεί ευρέως γνωστό. Συμπερασματικά, η CHMP εισηγείται, σύμφωνα με τη διαδικασία παραπομπής που ολοκληρώθηκε πρόσφατα για το Cozaar Comp, να αντικατασταθούν στη συγκεκριμένη ένδειξη οι «ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II» από τη «βαλσαρτάνη».

Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση:

«Ο συνδυασμός σταθερής δόσης Diovan Comp ενδείκνυται για ασθενείς στους οποίους η χορήγηση μονοθεραπείας με βαλσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν επιφέρει επαρκή έλεγχο της πίεσης του αίματος».

Παράγραφος 4.2 – Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σε αυτήν την παράγραφο, η CHMP εντόπισε αρκετά σημεία διαφωνίας.

Το πρώτο σημείο διαφωνίας αφορά την πρόταση προσαρμογής της δοσολογίας για τις δόσεις μεγαλύτερης περιεκτικότητας, τονίζοντας ότι η άμεση αντικατάσταση της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται αποκλειστικά στους ασθενείς που λαμβάνουν βαλσαρτάνη ως μονοθεραπεία. Τα δεδομένα από τις δύο παραγοντικές δοκιμές και το «επεξηγηματικό σημείωμα για την κλινική μελέτη των φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία της υπέρτασης» υποστηρίζουν την άμεση αντικατάσταση της μονοθεραπείας με τον συνδυασμό σταθερής δόσης 160/25 mg ή 320/12,5-25 mg σε ασθενείς στους οποίους η χορήγηση μονοθεραπείας με βαλσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν επιφέρει επαρκή έλεγχο της πίεσης του αίματος.

Η CHMP, θεωρώντας ότι η συλλογιστική προς στήριξη της πρότασης για αντικατάσταση της μονοθεραπείας υδροχλωροθειαζίδης με συνδυαστική θεραπεία με 160 ή 320 mg βαλσαρτάνης που έχει αναπτυχθεί είναι περιορισμένη, κρίνει ότι είναι προτιμότερη η σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης. Το δεύτερο ζήτημα που τέθηκε στον κατάλογο σημαντικών ζητημάτων αφορούσε τη σταδιακή τιτλοποίηση. Καθώς ποσοστό ασθενών ενδέχεται να επιτύχει έλεγχο της πίεσης του αίματος αυξάνοντας ένα μόνο από τα συστατικά και έχοντας υπόψη το ζήτημα ασφάλειας που σχετίζεται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες εξ αιτίας των οποίων επιτρέπεται η τιτλοποίηση των δόσεων και των δύο συστατικών, η CHMP εισηγήθηκε την τιτλοποίηση ενός μόνο συστατικού κάθε φορά.

Η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη διατύπωση:

«Η συνιστώμενη δόση του Diovan Comp X mg/Y mg είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μία φορά την ημέρα. Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης για ένα από τα συστατικά. Σε κάθε περίπτωση, η

ανοδική τιτλοποίηση έως την επόμενη δόση για κάθε ξεχωριστό συστατικό πρέπει να πραγματοποιείται με σκοπό τη μείωση του κινδύνου υπότασης και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Για ασθενείς στους οποίους η χορήγηση μονοθεραπείας με βαλσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη δεν επιφέρει επαρκή έλεγχο της πίεσης του αίματος, όταν κλινικά κρίνεται σκόπιμο, μπορεί να εξετάζεται η δυνατότητα άμεσης αντικατάστασης της μονοθεραπείας με τον σταθερό συνδυασμό, υπό την προϋπόθεση ότι ακολουθείται η συνιστώμενη σειρά τιτλοποίησης της δόσης για κάθε ξεχωριστό συστατικό.

Η κλινική απόκριση στο Diovan Comp πρέπει να αξιολογείται μετά την έναρξη της θεραπείας και, σε περίπτωση που δεν επιτυγχάνεται έλεγχος της πίεσης του αίματος, η δόση μπορεί να αυξάνεται αυξάνοντας οιοδήποτε εκ των δύο συστατικών στη μέγιστη δόση του Diovan Comp 320 mg/25 mg».

Το τρίτο ζήτημα αφορούσε το γεγονός ότι η ισχύουσα ΠΧΠ στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης περιορίζει τη χρήση της βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/25 και 320/25 mg σε ασθενείς στους οποίους η μέση διαστολική πίεση του αίματος σε καθιστή θέση (MSDBP) είναι μεγαλύτερη ή ίση με 100 mmHg. Σύμφωνα όμως με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της υπέρτασης (Mancia et al., Eur Heart J 2007, 28(12):1462-536) κάτι τέτοιο δεν δικαιολογείται. Επίσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη το συνολικό ευνοϊκό προφίλ οφέλους/κινδύνου της βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/25 και 320/25 mg.

Η CHMP, προκειμένου να αξιολογήσει την πιθανή εξάλειψη του ισχύοντος περιορισμού, αξιολόγησε τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από αναλύσεις υποομάδων σε ασθενείς με τιμή αναφοράς MSDBP < 100 mmHg και MSDBP ≥ 100 mmHg. Η CHMP, επισημαίνοντας ότι οι θεραπευτικές επιδράσεις ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς με τη μεγαλύτερη τιμή αναφοράς πίεσης του αίματος, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο περιορισμός της χρήσης της βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/25 και 320/25 mg σε ασθενείς με πολύ υψηλή πίεση του αίματος δεν δικαιολογείται πλέον.

Το τέταρτο ζήτημα αφορούσε τον χρόνο μέγιστης επίδρασης. Η CHMP συμφώνησε ότι στις μελέτες με μη αποκρινόμενους παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στη συστολική και διαστολική πίεση του αίματος για όλες τις περιεκτικότητες από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 8 σε σύγκριση με τις παραγοντικές μελέτες.

Τα κλινικά δεδομένα, όμως, καταδεικνύουν ότι η αντιυπερτασική επίδραση όλων των δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων και η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Προς στήριξη των εν λόγω αποδείξεων υποβλήθηκαν δύο μελέτες: οι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και οι δοκιμές με μη αποκρινόμενους στη μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη.

Συμπερασματικά, η CHMP συμφώνησε στην ακόλουθη διατύπωση: «Η αντιυπερτασική επίδραση παρατηρείται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων. Στους περισσότερους ασθενείς, η μέγιστη επίδραση παρατηρείται εντός 4 εβδομάδων. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς, ενδέχεται να απαιτείται θεραπεία διάρκειας 4-8 εβδομάδων. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την τιτλοποίηση της δόσης».

Σε ό,τι αφορά μόνο τη μέγιστη δόση, η CHMP συμφώνησε στην ακόλουθη διατύπωση: «Εάν μετά από 8 εβδομάδες δεν παρατηρηθεί καμία συναφής πρόσθετη επίδραση με το Diovan Comp 320 mg/25 mg, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας με πρόσθετα ή εναλλακτικά αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.1)».

Σε ό,τι αφορά την ηπατική δυσλειτουργία, η μεγαλύτερη ποσότητα βαλσαρτάνης αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη από τη χολή μέσω της ηπατικής κάθαρσης. Λαμβανομένου υπόψη ότι η βαλσαρτάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χολική κίρρωση ή χολόσταση, η CHMP εισηγήθηκε την προσθήκη παραπομπών στις παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Στις αντενδείξεις παρατηρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις.

Οι ακόλουθες αντενδείξεις δεν περιλαμβάνονταν σε όλα τα κράτη μέλη:

- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Απόφραξη των χοληφόρων
- Ουρική αρθρίτιδα
- Νόσος του Addison

Στις αναθεωρημένες πληροφορίες του προϊόντος οι εν λόγω αντενδείξεις διαγράφηκαν, καθώς η CHMP έκρινε επαρκή την τεκμηρίωση και συμφώνησε στον αποκλεισμό των τεσσάρων αυτών αντενδείξεων.

Σε ό,τι αφορά τη χρήση του Diovan Comp κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, η CHMP αποφάσισε να διαγράψει τη γαλουχία από τις αντενδείξεις στην αναθεωρημένη ΠΧΠ. Οι ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτασίνης II (ΑΙΡΑ) δεν πρέπει να αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Παρά το γεγονός ότι η υδροχλωροθειαζίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, αυτό δεν δικαιολογεί την αντένδειξη.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς που εμφανίζουν μείωση του νατρίου και/ή του όγκου των υγρών, η CHMP θεωρεί ότι πρόκειται για εγκυκλοπαιδικές γνώσεις και συμφώνησε να διαγράψει την τελευταία πρόταση της συγκεκριμένης παραγράφου: *«Η ξηροστομία, η δίψα, η αδυναμία, ο λήθαργος, η νωθρότητα, η ανησυχία, οι μυικοί πόνοι ή κράμπες, η μυική αδυναμία, η υπόταση, η oligουρία, η ταχυκαρδία και οι γαστρεντερικές διαταραχές όπως η ναυτία ή ο έμετος αποτελούν προειδοποιητικές ενδείξεις αστάθειας υγρών ή ηλεκτρολυτών»*.

Για τη συγκεκριμένη παράγραφο η CHMP εισηγήθηκε την προσθήκη της διατύπωσης «φωτοευαισθησία με την υδροχλωροθειαζίδη», με παραπομπή στην παράγραφο 4.8 και ειδική προειδοποίηση για τη διερεύνηση της λειτουργίας του παραθυροειδούς. Η ειδική προειδοποίηση για τους αθλητές διαγράφεται, καθώς η CHMP κρίνει ότι τέτοιου είδους φάρμακα δεν πρέπει να προορίζονται για χρήση από αθλητές.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σύμφωνα με τις συστάσεις της CHMP, έχουν συμπεριληφθεί οι αλληλεπιδράσεις με τη βαλσαρτάνη και οι αλληλεπιδράσεις με την υδροχλωροθειαζίδη. Επίσης, διαγράφηκε η παράγραφος που αφορούσε την αλληλεπίδραση με την τετρακυκλίνη.

Σε ό,τι αφορά τη συντρέχουσα χρήση αλκοόλ κατά τη διάρκεια χορήγησης του Diovan Comp, συζητήθηκε η δήλωση *ενδέχεται να εντείνει την ορθοστατική υπόταση*.

Η CHMP εξέτασε το ενδεχόμενο προσθήκης στη συγκεκριμένη παράγραφο ενός κειμένου σχετικά με πρωτεΐνες-μεταφορείς που συμμετέχουν στην πρόσληψη και αποβολή της βαλσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης. Ο ΚΑΚ αιτιολόγησε την επιλογή της μη συμπερίληψης πληροφοριών για τη συμμετοχή των πρωτεϊνών-μεταφορέων στην παράγραφο 4.5 της ΠΧΠ του Diovan Comp, σύμφωνα με την έκβαση της διαδικασίας παραπομπής του Diovan.

Η CHMP συμφώνησε να συμπεριλάβει στις εναρμονισμένες πληροφορίες του προϊόντος την αλληλεπίδραση του Diovan Comp με μετφορμίνη και σκιαγραφικά μέσα ιωδίου.

Παράγραφος 4.6 – Κύηση και γαλουχία

Τον Οκτώβριο του 2007 υιοθετήθηκε εναρμονισμένη διατύπωση σχετικά με την εγκυμοσύνη, η οποία αφορούσε την κατηγορία ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτασίνης II (ΑΙΡΑ) (Συστάσεις της Ομάδας Εργασίας του EMEA για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση σχετικά με τη χρήση αναστολέων MEA & ΑΙΡΑ στην εγκυμοσύνη). Η παράγραφος 4.6 συντάχθηκε βάσει των σχολίων της επιτροπής εξέτασης της ποιότητας των εγγράφων (QRD) για το Diovan και του κειμένου κατάταξης σε κλάσεις που αφορά τη χρήση των ΑΙΡΑ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Προς διευκόλυνση της κατανόησης από τους χρήστες, η CHMP επανεξέτασε τη συγκεκριμένη παράγραφο και συμφώνησε να συμπεριλάβει πληροφορίες σχετικά με τη θειαζίδη.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η CHMP συμφώνησε να συμπεριληφθεί η ανεπιθύμητη ενέργεια *Νεφρική ανεπάρκεια* όπως αναφέρεται στην ΠΧΠ του Diovan. Η συμπερίληψη της *συγκοπής* στην παράγραφο 4.8 είναι επίσης αιτιολογημένη. Σύμφωνα με τις «Κατευθυντήριες γραμμές για τις ΠΧΠ», η CHMP κατέταξε την ανεπιθύμητη ενέργεια «συγκοπή» στην κατηγορία συχνότητας «μη γνωστές».

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης,

- οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους Κατόχους Άδειας Κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας για το Diovan comp και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι), του οποίου η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 80 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 160 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 160 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 320 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 320 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.

Ο σταθερός συνδυασμός του Diovan Comp ενδείκνυται για ασθενείς στους οποίους δεν είναι ικανοποιητικός ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Diovan Comp X mg/Y mg είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο την ημέρα. Συνιστάται τιτλοποίηση της δόσης με τα μεμονωμένα συστατικά. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να ακολουθείται τιτλοποίηση των μεμονωμένων συστατικών προς την υψηλότερη δόση ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος για υπόταση και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.
Όταν κλινικά χρειάζεται μπορεί να ληφθεί υπ' όψη η απ' ευθείας αλλαγή από τη μονοθεραπεία στο σταθερό συνδυασμό στους ασθενείς στους οποίους δεν είναι ικανοποιητικός ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη, με την προϋπόθεση ότι ακολουθείται η συνιστώμενη δόση που παρέχεται από την τιτλοποίηση.

Η κλινική ανταπόκριση του Diovan Comp θα πρέπει να αξιολογείται μετά την έναρξη της θεραπείας και εάν η αρτηριακή πίεση παραμένει να μην ελέγχεται, η δόση μπορεί να αυξηθεί αυξάνοντας οποιοδήποτε από τα συστατικά μέχρι τη μέγιστη δόση του Diovan Comp 320 mg/25 mg.

Η αντιυπερτασική δράση εμφανίζεται ουσιαστικά εντός 2 εβδομάδων.

Στους περισσότερους ασθενείς, η μέγιστη επίδραση επιτυγχάνεται εντός 4 εβδομάδων. Ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία 4-8 εβδομάδων. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την τιτλοποίηση της δόσης.

Εάν δεν παρατηρηθεί επιπλέον αποτέλεσμα με το Diovan Comp 320 mg/25 mg μετά από 8 εβδομάδες, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη θεραπεία με ένα επιπλέον ή διαφορετικό αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Diovan Comp μπορεί να λαμβάνεται ανεξαρτήτως γευμάτων και πρέπει να χορηγείται με νερό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min). Λόγω της υδροχλωροθειαζίδης, το Diovan Comp αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία χωρίς χολόσταση, η δόση της βαλσαρτάνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg (βλ. παράγραφο 4.4). Το Diovan Comp αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Diovan Comp δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην βαλσαρτάνη, στην υδροχλωροθειαζίδη, σε άλλα σουλφοναμιδικά παράγωγα φαρμακευτικών προϊόντων ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλ. παραγράφους 4.4. και 4.6).
- Βαριά ηπατική ανεπάρκεια, χολική κίρρωση και χολόσταση.
- Βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), ανουρία.
- Ανθιστάμενη στη θεραπεία υποκαλιαίμια, υπονατρίαμία, υπερασβεσταιμία και συμπτωματική υπερουριχαιμία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μεταβολές ηλεκτρολυτών του ορού

Βαλσαρτάνη

Η ταυτόχρονη χρήση με συμπληρώματα καλίου, καλιοπροστατευτικά διουρητικά, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή άλλους παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου (ηπαρίνη κλπ.) δεν συνιστάται. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του καλίου όπως απαιτείται.

Υδροχλωροθειαζίδη

Κατά τη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, έχει αναφερθεί υποκαλιαιμία. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού. Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, έχει συσχετισθεί με υπονατρία και υποχλωραιμική αλκάλωση. Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, αυξάνουν την αποβολή μαγνησίου στα ούρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησισαιμία. Η αποβολή ασβεστίου μειώνεται με τα θειαζιδικά διουρητικά. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαϊσμία. Όπως για κάθε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με διουρητικά, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Ασθενείς με υπο-ογκαιμία ή/και υπονατρία

Ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών.

Σε ασθενείς με σοβαρή υπονατρία ή/και υπο-ογκαιμία, όπως εκείνοι που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών, μπορεί να παρουσιασθεί συμπτωματική υπόταση σε σπάνιες περιπτώσεις μετά από την έναρξη της θεραπείας με το Diovan Comp. Η υπονατρία ή/και η υπο-ογκαιμία πρέπει να αναταχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Diovan Comp.

Ασθενείς με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλες καταστάσεις που προκαλούν διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

Σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει συσχετιστεί με ολιγουρία ή/και προοδευτική άζωθαιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση του Diovan Comp σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί.

Έτσι, δεν μπορεί ν' αποκλεισθεί ότι λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης η χρήση του Diovan Comp μπορεί επιπλέον να συσχετισθεί με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Το Diovan Comp δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Στένωση της νεφρικής αρτηρίας

Το Diovan Comp δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού, λόγω του ότι η ουρία του αίματος και η κρεατινίνη ορού μπορεί να αυξηθούν σε αυτούς τους ασθενείς.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με το Diovan Comp επειδή το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης σε αυτούς δεν είναι ενεργοποιημένο.

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως με όλα τα αγγειοδιασταλτικά, ενδείκνυται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HOCM).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min (βλ. παράγραφο 4.2). Συνιστάται περιοδικός έλεγχος των επιπέδων καλίου του ορού, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος όταν το Diovan Comp χορηγείται σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Μεταμόσχευση νεφρού

Δεν υπάρχει επί του παρόντος εμπειρία για την ασφαλή χρήση του Diovan Comp σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατως σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια χωρίς χολόσταση, το Diovan Comp πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Έχει αναφερθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, προκαλούν εξάρσεις ή ενεργοποιούν τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Λοιπές μεταβολικές διαταραχές

Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μεταβάλουν την ανοχή στη γλυκόζη και να αυξήσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε διαβητικούς ασθενείς, ενδέχεται να απαιτηθούν αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης ή των λαμβανόμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την αποβολή ασβεστίου στα ούρα και να προκαλέσουν μία διαλείπουσα κι ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού απουσία γνωστών διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου. Η σημαντική υπερασβεστιασμία μπορεί να αποτελεί ένδειξη υποκείμενου υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακοπούν πριν τη διεξαγωγή ελέγχων της λειτουργίας του παραθυρεοειδούς.

Φωτοευαισθησία

Με θειαζιδικά διουρητικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων φωτοευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση που παρουσιαστεί φωτοευαισθησία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας. Εάν κριθεί απαραίτητη η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού, συνιστάται η προστασία περιοχών που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή UVA.

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II (ΑΙΡΑ) δεν θα πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΡΑ θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Γενικά

Πρέπει να δίδετε προσοχή σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενη υπερευαισθησία σε άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων τύπου II της αγγειοτασίνης. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδα είναι πιθανότερες σε ασθενείς με αλλεργία και άσθμα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με βαλσαρτάνη και με υδροχλωροθειαζίδα

Η παράλληλη χορήγηση δεν συνιστάται

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου του ορού και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια παράλληλης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ και θειαζίδης, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης. Λόγω της έλλειψης εμπειρίας με την ταυτόχρονη χρήση βαλσαρτάνης και λιθίου, ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός αποδειχτεί απαραίτητος, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Χρειάζεται προσοχή με την παράλληλη χρήση

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Το Diovan Comp μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση των άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων (π.χ. αΜΕΑ, β αποκλειστές, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου).

Αμίνες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη)

Η δράση των αμινών που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση μπορεί να μειωθεί αλλά δεν αρκεί για να αποκλειστεί η χρήση τους.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβάνοντας εκλεκτικούς αναστολείς του COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ >3 g/ημερησίως, και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να εξασθενίσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και της υδροχλωροθειαζίδης, όταν χορηγούνται παραλλήλως. Επιπλέον, η παράλληλη χρήση του Diovan Comp με ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αύξηση του καλίου στον ορό. Επομένως, συνιστάται να γίνεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας καθώς και επαρκή ενυδάτωση των ασθενών.

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με τη βαλσαρτάνη

Η παράλληλη χορήγηση δεν συνιστάται

Καλιοπροστατευτικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος, που περιέχουν κάλιο και άλλες ουσίες, που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου

Εάν κάποιο φαρμακευτικό προϊόν που επηρεάζει τα επίπεδα καλίου θεωρείται απαραίτητο να ληφθεί σε συνδυασμό με τη βαλσαρτάνη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα.

Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων με βαλσαρτάνη, δεν βρέθηκαν αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με βαλσαρτάνη ή με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ουσίες: σιμετιδίνη, βαρφαρίνη, φουροσεμίδη, διγοξίνη, ατενολόλη, ινδομεθακίνη, υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, γκλιβενκλαμίδη. Η διγοξίνη και η ινδομεθακίνη μπορεί να αλληλεπιδράσουν με την υδροχλωροθειαζίδη, ένα από τα συστατικά του Diovan Comp (βλέπε αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη).

Αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδη

Παράλληλη χορήγηση για την οποία απαιτείται προσοχή

Φαρμακευτικά προϊόντα που συσχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. καλιουρητικά διουρητικά, κορτικοστεροειδή, υπακτικά, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, πενικιλίνη G, σαλικυλικό οξύ και παράγωγα)

Εάν πρόκειται να χορηγηθούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα με το συνδυασμό υδροχλωροθειαζίδης-βαλσαρτάνης, συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενισχύσουν την επίδραση της υδροχλωροθειαζίδης στο κάλιο του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes)

- Αντιαρρυθμικά Τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη)
- Αντιαρρυθμικά Τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη)
- Ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοροπεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριδίνη, σουλτοπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη)
- Λοιπά (π.χ. βεπριδόλη, σισαπρίδη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη i.v., αλοφαντρίνη, κετανσερίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξακίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη i.v.)

Εξαιτίας του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας

Η επαγόμενη από θειαζίδες υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία μπορεί να παρουσιαστεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες που ευνοούν την εκδήλωση επαγόμενων από δακτυλίτιδα καρδιακών αρρυθμιών.

Άλατα ασβεστίου και βιταμίνη D

Η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με βιταμίνη D ή άλατα ασβεστίου μπορεί να ενισχύσει την αύξηση του ασβεστίου του ορού.

Αντιδιαβητικοί παράγοντες (λαμβάνόμενοι από το στόμα παράγοντες και ινσουλίνη)

Η θεραπεία με θειαζίδη μπορεί να επηρεάζει την ανοχή στη γλυκόζη. Ενδέχεται να είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης που επάγει η λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που συνδέεται με υδροχλωροθειαζίδη.

B-αναστολείς και διαζοξίδη

Η παράλληλη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, με β-αναστολείς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να ενισχύσουν την υπεργλυκαιμική δράση της διαζοξίδης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας (προβενεσίδη, σουλφινουραζόνη και αλλοπουρινόλη)

Ενδέχεται να χρειαστούν αναπροσαρμογές των δόσεων των ουρικοζουρικών φαρμάκων, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος στον ορό. Μπορεί να χρειαστεί μία αύξηση της προβενεσίδης ή της σουλφινουραζόνης. Η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσει την επίπτωση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη)

Η βιοδιαθεσιμότητα διουρητικών θειαζιδικού τύπου μπορεί να αυξηθεί με αντιχολινεργικούς παράγοντες, προφανώς λόγω της αύξησης της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού κένωσης του στομάχου.

Αμανταδίνη

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η αμανταδίνη.

Χολεστυραμίνη και ρητίνες κολεστιπόλης

Παρουσία ρητινών ανταλλαγής ανιόντων διαταράσσεται η απορρόφηση των θειαζιδικών διουρητικών, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης.

Κυτταροτοξικοί παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη)

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, μπορεί να μειώσουν την νεφρική αποβολή κυτταροτοξικών παραγόντων και να ενισχύσουν τις μυελοκατασταλτικές τους δράσεις.

Μη εκπολωτικά χαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη)

Οι θειαζίδες, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, ενισχύουν τη δράση των παραγώγων του κουραρίου.

Κυκλοσπορίνη

Η παράλληλη θεραπεία με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπερουριχαιμίας και επιπλοκών τύπου ουρικής αρθρίτιδας.

Οινόπνευμα, αναισθητικά και κατασταλτικά

Ενδέχεται να εμφανίσει ορθοστατική υπόταση.

Μεθυλντόπα

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλη θεραπεία με μεθυλντόπα και υδροχλωροθειαζίδη.

Καρβαμαζεπίνη

Ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη παράλληλα με καρβαμαζεπίνη μπορεί να αναπτύξουν υπονατριαιμία. Συνεπώς, θα πρέπει σε αυτούς τους ασθενείς να δίνονται συμβουλές σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπονατριαιμίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται ανάλογα.

Σκιαγραφικό μέσο ιωδίου

Σε περίπτωση επαγόμενης από διουρητικά αφυδάτωσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ειδικά με υψηλές δόσεις του παραγώγου του ιωδίου. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατωθούν εκ νέου πριν από τη χορήγηση.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Βαλσαρτάνη

Η χρήση των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II (ΑΙΙΡΑ) δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση ΑΙΙΡΑ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης έπειτα από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν ήταν αποδεικτικές, ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια μικρή αύξηση του κινδύνου. Αν και δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ΑΙΙΡΑ), παρόμοιοι κίνδυνοι ενδέχεται να υπάρχουν για αυτή την τάξη φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες οι οποίες έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΙΡΑ θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και, εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινάει μια εναλλακτική θεραπεία.

Έκθεση από τη θεραπεία με ΑΙΙΡΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστεοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση που η έκθεση σε ΑΙΙΡΑ έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να πραγματοποιηθεί υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν πάρει ΑΙΙΡΑ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υδροχλωροθειαζίδη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη κατά τη διάρκεια της κύησης, ειδικά το πρώτο τρίμηνο. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα. Βασιζόμενοι στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της υδροχλωροθειαζίδης, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να διακινδυνεύει την εμβryo-πλακουντική άρδευση και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και βρεφικές επιδράσεις όπως ίκτερος, διαταραχές στην ισορροπία των ηλεκτρολυτών και θρομβοκυτοπενία.

Γαλουχία

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της βαλσαρτάνης κατά το θηλασμό. Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως η χρήση του Diovan Comp κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εναλλακτικές θεραπείες με πιο καθιερωμένα προφίλ ασφάλειας κατά το θηλασμό είναι προτιμότερες, ειδικά κατά το θηλασμό ενός νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις επιδράσεις του Diovan Comp στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Κατά την οδήγηση οχήματος ή το χειρισμό μηχανών, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε κλινικές μελέτες και εργαστηριακά ευρήματα και παρουσιάζονται συχνότερα με βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη σε σχέση με εικονικό φάρμακο και μεμονωμένες αναφορές μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου παρουσιάζονται παρακάτω ανάλογα με την κατηγορία συστήματος οργάνων. Ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι παρουσιάζονται με κάθε συστατικό όταν χορηγείται μεμονωμένα, αλλά που δεν έχουν διαπιστωθεί σε κλινικές μελέτες, μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη θεραπεία με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητά τους και οι συχνότερες αναφέρονται πρώτες, χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο πρότυπο κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$); συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$); όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$); σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$); πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές Αφυδάτωση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες Ζάλη

Όχι συχνές Παραισθησία

Μη γνωστές Συγκοπή

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές Θολή όραση

Διαταραχές του ωτός και του

λαβυρίνθου

Όχι συχνές Εμβοές

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές Υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές Βήχας

Μη γνωστές Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ σπάνιες Διάρροια

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές Μυαλγία

Πολύ σπάνιες Αρθραλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές Κόπωση

Έρευνες

Μη γνωστές Αυξημένο ουρικό οξύ του ορού, Αυξημένη χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού, Υποκαλιαιμία, Υπονατριαιμία, Αύξηση ουρίας αίματος, Ουδετεροπενία

Επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα μεμονωμένα συστατικά

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν με ένα από τα μεμονωμένα συστατικά μπορεί να είναι πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις και με το Diovan Comp, ακόμη κι εάν δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ή κατά την περίοδο κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Πίνακας 2. Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με βαλσαρτάνη

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστές	Μείωση αιμοσφαιρίνης, μείωση αιματοκρίτη, θρομβοκυτταροπενία
------------	--

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές	Λοιπές αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης ορονοσίας
------------	--

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές	Αύξηση καλίου ορού
------------	--------------------

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές	Ίλιγγος
------------	---------

Αγγειακές διαταραχές

Μη γνωστές	Αγγειίτιδα
------------	------------

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές	Κοιλιακό άλγος
------------	----------------

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μη γνωστές	Αύξηση τιμών ηπατικής λειτουργίας
------------	-----------------------------------

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές	Αγγειοίδημα, εξάνθημα, κνησμός
------------	--------------------------------

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων

Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια
------------	--------------------

Πίνακας 3. Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη χορηγείται εκτεταμένα εδώ και πολλά χρόνια, συχνά σε υψηλότερες δόσεις σε σχέσεις με εκείνες που χορηγούνται με το Diovan Comp. Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες	Θρομβοκυτταροπενία, ενίοτε με πορφύρα
Πολύ σπάνιες	Ακοκκιοκυττάρωση, λευκοπενία, αιμολυτική αναιμία, καταστολή μυελού των οστών

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
--------------	-----------------------------

Ψυχιατρικές διαταραχές

Σπάνιες	Κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου
---------	---------------------------------

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σπάνιες	Κεφαλαλγία
---------	------------

Καρδιακές διαταραχές

Σπάνιες	Καρδιακές αρρυθμίες
---------	---------------------

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές	Ορθοστατική υπόταση
--------	---------------------

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Πολύ σπάνιες	Αναπνευστική δυσχέρεια, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας και πνευμονικού οιδήματος
--------------	--

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές	Απώλεια όρεξης, ήπια ναυτία και έμετος
Σπάνιες	Δυσκοιλιότητα, γαστρεντερική δυσφορία
Πολύ σπάνιες	Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες	Ενδοηπατική χολόσταση ή ίκτερος
---------	---------------------------------

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές	Κνίδωση και λοιπές μορφές εξανθήματος
--------	---------------------------------------

Σπάνιες
Πολύ σπάνιες

Φωτοευαισθησία
Νεκρωτική αγγειίτιδα και τοξική επιδερμική
νεκρόλυση, δερματικές αντιδράσεις ομοιάζουσες
με ερυθματώδη λύκο, επανενεργοποίηση
δερματικού ερυθματώδους λύκου

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Συχνές

Ανικανότητα

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Υπερδοσολογία με βαλσαρτάνη μπορεί να καταλήξει σε αξιοσημείωτη υπόταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα συνείδησης, κυκλοφορική κατέρρευση ή/και καταπληξία. Επιπροσθέτως, μπορεί να εμφανιστούν τα παρακάτω σημεία και συμπτώματα λόγω υπερδοσολογίας του συστατικού της υδροχλωροθειαζίδης: ναυτία, υπνηλία, υποογκαιμία και διαταραχές των ηλεκτρολυτών που συσχετίζονται με καρδιακές αρρυθμίες και μυϊκούς σπασμούς.

Θεραπεία

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από το χρόνο της λήψης και τον τύπο και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Η σταθεροποίηση της κυκλοφορικής κατάστασης είναι πρωταρχικής σπουδαιότητας. Εάν παρουσιασθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να γίνει ταχεία αναπλήρωση άλατος και όγκου ύδατος. Η βαλσαρτάνη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση λόγω της ισχυρής της συμπεριφοράς σύνδεσης με το πλάσμα, ενώ η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης θα επιτευχθεί με διύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II και διουρητικά, βαλσαρτάνη και διουρητικά, κωδικός ATC: C09D A03.

Βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 80/12,5 mg (60%) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (25%) και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (27%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 80 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 80 mg (3,9/5,1 mmHg) και βαλσαρτάνη 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ < 90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 80/12,5 mg (51%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 80 mg (36%) και βαλσαρτάνη 160 mg (37%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (1,9/4,1 mmHg) και την υδροχλωροθειαζίδη

12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) και τη βαλσαρτάνη 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ<90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 80/12,5 mg (64%) σε σχέση με εικονικό φάρμακο (29%) και υδροχλωροθειαζίδη (41%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (ΑΠ<140/90 mmHg ή μείωση της συστολικής ΑΠ ≥ 20 mmHg μείωση της διαστολικής ΑΠ ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/12,5 mg (50%) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (25%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 160 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Η διαφορά των μειώσεων της ΑΠ ανάμεσα στις δόσεις 160/25 mg και 160/12,5 mg επίσης πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ<90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/25mg (68%) 160/12,5 mg (62%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 160 mg (49%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) και 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (1,9/4,1 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (12,7/9,3 mmHg) και την βαλσαρτάνη 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ<90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/25mg (81%) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/12,5 mg (76%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (29%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες δηλ., υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (41%), υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (54%) και βαλσαρτάνη 160 mg (59%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (ΑΠ<140/90 mmHg ή μείωση της συστολικής ΑΠ ≥ 20 mmHg μείωση της διαστολικής ΑΠ ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/12,5 mg (50%) σε σχέση με υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (25%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 160 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Η διαφορά των μειώσεων της ΑΠ ανάμεσα στις δόσεις 160/25 mg και 160/12,5 mg επίσης πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ<90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/25mg (68%) 160/12,5 mg (62%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 160 mg (49%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα

αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) και 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (1,9/4,1 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (12,7/9,3 mmHg) και την βαλσαρτάνη 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ<90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/25mg (81%) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 160/12,5 mg (76%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (29%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες δηλ., υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (41%), υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (54%) και βαλσαρτάνη 160 mg (59%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 320 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Η διαφορά των μειώσεων της ΑΠ ανάμεσα στις δόσεις 320/25 mg και 320/12,5 mg επίσης πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ<90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/25mg (75%) 320/12,5 mg (69%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 320 mg (53%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) και 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (7,0/5,9 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (14,5/10,8 mmHg) και την βαλσαρτάνη 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ<90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/25mg (85%) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/12,5 mg (83%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (45%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες δηλ., υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (60%), υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (66%) και βαλσαρτάνη 320 mg (69%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με βαλσαρτάνη 320 mg, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) σε σχέση με βαλσαρτάνη 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Η διαφορά των μειώσεων της ΑΠ ανάμεσα στις δόσεις 320/25 mg και 320/12,5 mg επίσης πέτυχε στατιστική σημαντικότητα. Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ<90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/25mg (75%) 320/12,5 mg (69%) σε σχέση με βαλσαρτάνη 320 mg (53%).

Σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντικού σχεδιασμού μελέτη που συνέκρινε διαφόρους συνδυασμούς δόσεων βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης με τα αντίστοιχα συστατικά τους, παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της μέσης συστολικής/διαστολικής ΑΠ με το συνδυασμό βαλσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) και 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (7,0/5,9 mmHg) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες, δηλ. υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (14,5/10,8 mmHg) και την βαλσαρτάνη 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Επιπροσθέτως, σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ανταποκρίθηκε (διαστολική ΑΠ<90 mmHg ή μείωση ≥ 10 mmHg) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/25mg (85%) και βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 320/12,5 mg (83%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (45%) και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες δηλ., υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg (60%), υδροχλωροθειαζίδη 25 mg (66%) και βαλσαρτάνη 320 mg (69%).

Μειώσεις του καλίου ορού που εξαρτώνται από τη δόση, παρουσιάστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με βαλσαρτάνη + υδροχλωροθειαζίδη. Μείωση του καλίου του ορού παρουσιάστηκε συχνότερα σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε υδροχλωροθειαζίδη 25 mg σε σχέση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη, η επίδραση μείωσης του καλίου από την υδροχλωροθειαζίδη μετριάστηκε από την καλιοσυντηρητική επίδραση της βαλσαρτάνης.

Οι ευεργετικές επιδράσεις της βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα είναι αυτή τη στιγμή άγνωστες. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Βαλσαρτάνη

Η βαλσαρτάνη είναι ένας από του στόματος ενεργός, ισχυρός, και ειδικός ανταγωνιστής υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (Ang II). Δρα εκλεκτικά στον υπότυπο AT₁ του υποδοχέα, που είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτασίνης II. Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα, λόγω του αποκλεισμού του υποδοχέα AT₁ με τη βαλσαρτάνη μπορεί να διεγείρουν τον μη αποκλεισμένο υποδοχέα AT₂ ο οποίος εμφανίζεται να αντισταθμίζει τη δράση του υποδοχέα AT₁. Η βαλσαρτάνη δεν εμφανίζει καμιά μερική αγωνιστική δράση στον υποδοχέα AT₁ και έχει πολύ μεγαλύτερη χημική συγγένεια (περίπου 20.000 φορές) για τον υποδοχέα AT₁ από ό,τι για τον υποδοχέα AT₂. Η βαλσαρτάνη δε δεσμεύεται με ή αποκλείει άλλους υποδοχείς ορμονών ή αυλούς ιόντων, που είναι γνωστοί για τη σπουδαιότητά τους στην καρδιαγγειακή ρύθμιση.

Η βαλσαρτάνη δεν αναστέλλει το MEA (γνωστό επίσης σαν κινινάση II) που μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II και αποδομεί τη βραδυκίνη. Καθώς δεν υπάρχει επίδραση στο MEA και ενίσχυση της βραδυκίνης ή της ουσίας P, οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II είναι απίθανο να σχετίζονται με το βήχα. Σε κλινικές δοκιμές, όπου η βαλσαρτάνη συγκρίθηκε με έναν αναστολέα του MEA, η συχνότητα εμφάνισης του ξηρού βήχα ήταν σημαντικά μικρότερη ($p < 0,05$) σε ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βαλσαρτάνη από ό,τι σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έναν αναστολέα του MEA (2,6% έναντι 7,9% αντίστοιχα). Σε μία κλινική δοκιμή ασθενών με ιστορικό ξηρού βήχα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα του MEA, το 19,5% των ατόμων της δοκιμής, που έλαβαν βαλσαρτάνη και το 19,0% εκείνων που πήραν ένα θειαζιδικό διουρητικό, είχαν βήχα σε σύγκριση με το 68,5% εκείνων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έναν αναστολέα του MEA ($p < 0,05$).

Η χορήγηση της βαλσαρτάνης σε ασθενείς με υπέρταση έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης χωρίς να επηρεασθεί η συχνότητα του σφυγμού. Στους περισσότερους ασθενείς, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα, η έναρξη της αντιυπερτασικής δράσης εμφανίζεται μέσα σε 2 ώρες και η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μέσα σε 4-6 ώρες. Η αντιυπερτασική δράση διαρκεί για περισσότερες από 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης με οποιαδήποτε δόση επιτυγχάνεται γενικά μέσα σε 2-4 εβδομάδες και διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη, επιτυγχάνεται σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Η απότομη διακοπή της βαλσαρτάνης δεν έχει συσχετισθεί με υπερτασική αναπήδηση (rebound hypertension) ή με άλλα ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα. Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, η βαλσαρτάνη έχει φανεί ότι μειώνει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα. Η μελέτη MARVAL (μείωση μικρολευκωματινουρίας με βαλσαρτάνη) αξιολόγησε τη μείωση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα (UAE) με βαλσαρτάνη (8-160 mg μία φορά την ημέρα) έναντι αμλοδιπίνης (5-10 mg μία φορά την ημέρα), σε 332 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέση ηλικία: 58 χρόνια, 265 άντρες) με μικρολευκωματινουρία (βαλσαρτάνη: 58 μg/min; αμλοδιπίνη: 55,4 μg/min), με φυσιολογική ή υψηλή αρτηριακή πίεση και με διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη αίματος < 120 μmol/l). Στις 24 εβδομάδες, η UAE μειώθηκε ($p < 0,001$) κατά 42% (-24,2 μg/min; 95% Δ.Ε.: -40,4 έως -19,1)

με βαλσαρτάνη και περίπου κατά 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% Δ.Ε.: -5,6 έως 14,9) με αμλοδιπίνη παρά τους παρόμοιους ρυθμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης και στις δύο ομάδες. Η μελέτη Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) εξέτασε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της βαλσαρτάνης στη μείωση της UAE σε 391 υπερτασικούς ασθενείς (αρτηριακή πίεση=150/88 mmHg) με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματινουρία (μέση=102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) και διατηρούμενη νεφρική λειτουργία (μέση κρεατινίνη ορού = 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από 3 δόσεις βαλσαρτάνης (160, 320 και 640 mg μία φορά την ημέρα) και έλαβαν θεραπεία για 30 εβδομάδες. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να καθορίσει τη βέλτιστη δόση της βαλσαρτάνης για τη μείωση της UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Σε 30 εβδομάδες, το ποσοστό αλλαγής στην UAE μειώθηκε σημαντικά κατά 36% από τη γραμμή αναφοράς με βαλσαρτάνη 160 mg (95% Δ.Ε: 22 έως 47%), και κατά 44% με βαλσαρτάνη 320 mg (95%Δ.Ε.: 31 έως 54%). Προέκυψε ότι 160-320 mg βαλσαρτάνης προκάλεσαν κλινικά σχετικές μειώσεις στην UAE σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Υδροχλωροθειαζίδη

Το σημείο δράσης των θειαζιδικών διουρητικών βρίσκεται κυρίως στο άπω νεφρικό ελικοειδές σωληνάριο. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας στο νεφρικό φλοιό ως κύριο σημείο δέσμευσης για τη δράση των θειαζιδικών διουρητικών και την αναστολή της μεταφοράς NaCl στο άπω ελικοειδές σωληνάριο. Ο τρόπος δράσης των θειαζιδικών είναι μέσω της αναστολής του συμμεταφορέα Na^+Cl^- ίσως με τον ανταγωνισμό για το σημείο Cl^- , επηρεάζοντας, ως εκ τούτου, τους μηχανισμούς επαναπορρόφησης ηλεκτρολυτών: άμεσα με την αύξηση της αποβολής νατρίου και χλωρίου σε ίσο βαθμό κατά προσέγγιση και έμμεσα με αυτή τη διουρητική δράση που μειώνει τον όγκο του πλάσματος, με συνακόλουθες αυξήσεις της δράσης της ρενίνης στο πλάσμα, της αποβολής αλδοστερόνης και της απώλειας καλίου μέσω των ούρων και μείωση του καλίου του ορού. Ο σύνδεσμος ρενίνης-αλδοστερόνης διαμεσολαβείται από την αγγειοτασίνη II, οπότε με τη συγχορήγηση βαλσαρτάνης, η μείωση του καλίου του ορού είναι λιγότερο προεξάρχουσα σε σχέση με εκείνη που παρατηρείται με μονοθεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Η συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης μειώνεται κατά 30% περίπου όταν συγχωρηγείται με βαλσαρτάνη. Η κινητική της βαλσαρτάνης δεν επηρεάζεται αισθητά από τη συγχορήγηση υδροχλωροθειαζίδης. Αυτή η παρατηρούμενη αλληλεπίδραση δεν έχει καμία επίδραση στη συνδυασμένη χρήση βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης, εφόσον ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έχουν δείξει σαφή αντιυπερτασική επίδραση, μεγαλύτερη από εκείνη που αποκτάται όταν χορηγείται μεμονωμένα οποιαδήποτε δραστική ουσία ή εικονικό φάρμακο.

Βαλσαρτάνη

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση βαλσαρτάνης μόνο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 2-4 ώρες. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για το Diovan είναι 23%. Οι τροφές μειώνουν την έκθεση (όπως μετριέται από την AUC) στη βαλσαρτάνη κατά περίπου 40% και τις μέγιστες συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα (C_{max}) κατά περίπου 50%, παρόλο που 8 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση των δόσεων οι συγκεντρώσεις της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι παρόμοιες για την ομάδα που πήρε τροφή και αυτήν που νήστεψε. Αυτή η μείωση στην περιοχή συγκεντρώσεων κάτω από την καμπύλη (AUC), ωστόσο, δε συνοδεύεται από κλινικά σημαντική μείωση στη θεραπευτική δράση, επομένως η βαλσαρτάνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης της βαλσαρτάνης έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 17 λίτρα, υποδεικνύοντας ότι η βαλσαρτάνη δεν κατανέμεται εκτενώς στους ιστούς. Η βαλσαρτάνη δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του ορού (94–97%), κυρίως με τη λευκωματίνη του ορού.

Βιομετασχηματισμός

Η βαλσαρτάνη δεν βιομετασχηματίζεται σε υψηλό βαθμό καθώς περίπου μόνο το 20% της δόσης ανακτάται ως μεταβολίτες. Ένας υδροξυμεταβολίτης έχει αναγνωρισθεί στο πλάσμα σε χαμηλές συγκεντρώσεις (λιγότερο από το 10% των συγκεντρώσεων της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της βαλσαρτάνης). Αυτός ο μεταβολίτης είναι φαρμακολογικά αδρανής.

Απέκκριση

Η βαλσαρτάνη εμφανίζει πολυεκθετική φθίνουσα κινητική ($t_{1/2\alpha} < 1$ ώρα και $t_{1/2\beta}$ περίπου 9 ώρες). Η βαλσαρτάνη απεκκρίνεται στα κόπρανα (περίπου το 83% της δόσης) και στα ούρα (περίπου το 13% της δόσης), κυρίως σαν αμετάβλητο φάρμακο. Έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση, η κάθαρση της βαλσαρτάνης στο πλάσμα είναι περίπου 2 l/h και η νεφρικής της κάθαρση είναι 0,62 l/h (περίπου το 30% της συνολικής κάθαρσης). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαλσαρτάνης είναι 6 ώρες.

Υδροχλωροθειαζίδη

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης έπεται από μία δόση από το στόμα, είναι ταχεία ($t_{\max}$ περίπου 2 h) με παρόμοια χαρακτηριστικά απορρόφησης και για το σκεύασμα με το εναιώρημα και για το δισκίο. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης είναι 60–80% μετά από χορήγηση από το στόμα. Έχει αναφερθεί ότι η παράλληλη χορήγηση με τροφή και αυξάνει και μειώνει τη συστηματική διαθεσιμότητα της υδροχλωροθειαζίδης σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Το μέγεθος αυτών των επιδράσεων είναι μικρό και παρουσιάζει ελάχιστη κλινική σημασία. Η αύξηση της μέσης AUC είναι γραμμική και ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό εύρος. Δεν σημειώνεται μεταβολή της κινητικής της υδροχλωροθειαζίδης με την επαναληπτική δοσολογία και η συσσώρευση είναι ελάχιστη όταν η δόση χορηγείται άπαξ ημερησίως.

Κατανομή

Η κινητική της κατανομής και αποβολής έχουν περιγραφεί γενικώς με διεκθετική συνάρτηση απόσβεσης. Ο εμφανής όγκος κατανομής είναι 4–8 l/kg.

Η κυκλοφορούσα υδροχλωροθειαζίδη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες ορού (40–70%), και κυρίως λευκωματίνη ορού. Η υδροχλωροθειαζίδη συσσωρεύεται ακόμη στα ερυθροκύτταρα σε επίπεδα περίπου 1,8 φορές από εκείνα στο πλάσμα.

Αποβολή

Για την υδροχλωροθειαζίδη, >95% της απορροφούμενης δόσης αποβάλλεται ως αναλλοίωτη ένωση στα ούρα. Η νεφρική κάθαρση συνίσταται σε παθητική διήθηση και ενεργή αποβολή στο νεφρικό σωληνάριο. Η τελική ημιζωή είναι 6–15 h.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Κάπως υψηλότερη συστηματική έκθεση στη βαλσαρτάνη παρατηρήθηκε σε ορισμένα ηλικιωμένα άτομα από ότι σε νέα άτομα. Ωστόσο, δεν έχει καταδειχθεί ότι αυτό έχει οποιαδήποτε κλινική σημασία.

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική κάθαρση υδροχλωροθειαζίδης είναι μειωμένη και στους υγιείς και στους υπερτασικούς ηλικιωμένους σε σχέση με νεαρούς υγιείς εθελοντές.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στη συνιστώμενη δόση Diovan Comp δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30–70 ml/min.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) και ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, δεν διατίθενται δεδομένα για το Diovan Comp. Η βαλσαρτάνη συνδέεται πολύ με την πρωτεΐνη στο πλάσμα και δεν πρόκειται να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση, ενώ η κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης θα επιτευχθεί με αιμοκάθαρση.

Η νεφρική κάθαρση της υδροχλωροθειαζίδης συνίσταται σε παθητική διήθηση και ενεργή αποβολή στο νεφρικό σωληνάριο. Όπως αναμένεται για μία ένωση που αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από

τους νεφρούς, η νεφρική λειτουργία έχει μία αισθητή επίδραση στην κινητική της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ήπια (n=6) έως μέτρια (n=5) ηπατική δυσλειτουργία, η έκθεση στη βαλσαρτάνη αυξήθηκε κατά περίπου 2-φορές σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές. Δεν διατίθενται δεδομένα για τη χρήση βαλσαρτάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Η ηπατοπάθεια δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της υδροχλωροθειαζίδης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ενδεχόμενη τοξικότητα του συνδυασμού βαλσαρτάνης - υδροχλωροθειαζίδης μετά από χορήγηση από το στόμα διερευνήθηκε σε αρουραίους και πιθήκους (marmoset) σε μελέτες που διήρκεσαν μέχρι έξι μήνες. Δεν προέκυψαν ευρήματα που θα απέκλειαν τη χρήση θεραπευτικών δόσεων στον άνθρωπο.

Το πιθανότερο είναι οι μεταβολές που παρήγαγε ο συνδυασμός στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας να έχουν προκληθεί από το συστατικό της βαλσαρτάνης. Το τοξικολογικά στοχευόμενο όργανο ήταν ο νεφρός και η αντίδραση είναι πιο αισθητή στους πιθήκους marmoset παρά στους αρουραίους. Ο συνδυασμός οδήγησε σε νεφρική βλάβη (νεφροπάθεια με σωληναριακή βασεοφιλία, αυξήσεις της ουρίας στο πλάσμα, της κρεατινίνης στο πλάσμα και του καλίου του ορού, αυξήσεις του όγκου των ούρων και των ηλεκτρολυτών στα ούρα από 30 mg/kg/ημερησίως βαλσαρτάνη + 9 mg/kg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης σε αρουραίους και 10 + 3 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους marmoset), πιθανόν μέσω επιρροής της αιμοδυναμικής των νεφρών. Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,9 και 3,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,3 και 1,2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². (Οι υπολογισμοί θεωρούν λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημέρα βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημέρα υδροχλωροθειαζίδης και ασθενής 60 kg.)

Υψηλές δόσεις συνδυασμού βαλσαρτάνης – υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσαν μειώσεις των δεικτών ερυθροκυττάρων (αριθμός ερυθροκυττάρων, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης, από 100 + 31 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 30 + 9 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους marmoset). Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 3,0 και 12 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,9 και 3,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². (Οι υπολογισμοί θεωρούν λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημερησίως βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημερησίως υδροχλωροθειαζίδης και ασθενής 60 kg.)

Στα χοιρίδια, παρατηρήθηκε βλάβη στο γαστρικό βλεννογόνο (από 30 + 9 mg/kg/η). Ο συνδυασμός οδήγησε ακόμη σε υπερπλασία των προσαγωγών αρτηριδίων στο νεφρό (στα 600 + 188 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και από 30 + 9 mg/kg/ημέρα στους πιθήκους marmoset). Αυτές οι δόσεις στους πιθήκους marmoset, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 0,9 και 3,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². Αυτές οι δόσεις στον αρουραίο, αντίστοιχα, αντιπροσωπεύουν 18 και 73 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD) βαλσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης με βάση mg/m². (Οι υπολογισμοί θεωρούν λαμβανόμενη από το στόμα δόση 320 mg/ημερησίως βαλσαρτάνης σε συνδυασμό με 25 mg/ημερησίως υδροχλωροθειαζίδης και ασθενής 60 kg.).

Οι προαναφερόμενες επιδράσεις φαίνεται να οφείλονται στις φαρμακολογικές επιδράσεις υψηλών δόσεων βαλσαρτάνης (αποκλεισμός της απελευθέρωσης ρενίνης από επαγόμενη από αγγειοτασίνη II αναστολή, με διέγερση των κυττάρων παραγωγής ρενίνης) και παρουσιάζονται και με αναστολές

ACE. Αυτά τα ευρήματα φαίνεται να μην έχουν σχετικότητα με τη χρήση θεραπευτικών δόσεων βαλσαρτάνης στον άνθρωπο.

Ο συνδυασμός βαλσαρτάνης-υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει δοκιμαστεί για μεταλλαξιογένεση, χρωμοσωματική θραύση ή καρκινογένεση, εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις αλληλεπίδρασης ανάμεσα στις δύο ουσίες. Ωστόσο, αυτοί οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν χωριστά με βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη και δεν παρήγαγαν ενδείξεις μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωματικής θραύσης ή καρκινογένεσης.

Σε αρουραίους, μητρικές τοξικές δόσεις (600 mg/kg/ημέρα) κατά τις τελευταίες ημέρες της κύησης και κατά τη γαλουχία οδήγησαν σε μικρότερη επιβίωση, χαμηλότερη αύξηση βάρους και καθυστερημένη ανάπτυξη (αποκόλληση του πτερυγίου του ωτός και του έξω ακουστικού πόρου) των απογόνων (βλ. παράγραφο 4.6). Οι δόσεις αυτές σε αρουραίους (600 mg/kg/ημέρα) είναι περίπου 18 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση σε βάση mg/m² (οι υπολογισμοί θεωρούν ως δεδομένη μια από του στόματος δόση των 320 mg/ημέρα και ασθενή 60 κιλών). Παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης (Τμήμα II) με βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη σε αρουραίους και κουνέλια, δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογένεσης, ωστόσο, παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα συσχετιζόμενη με μητρική τοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 80 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 160 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 160 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 320 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα Ι) 320 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Valsartan/hydrochlorothiazide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης.
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 320 mg βαλσαρτάνης και 25 mg υδροχλωροθειαζίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 80 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 160 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 160 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 320 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 320 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Valsartan/hydrochlorothiazide

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 80 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 160 mg/12.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 160 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 320 mg/12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Diovan Comp και σχετικές ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) 320 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]
Βαλσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Diovan Comp και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Diovan Comp
3. Πώς να πάρετε το Diovan Comp
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Diovan Comp
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ DIOVAN COMP ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Diovan Comp περιέχουν δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη. Και οι δύο αυτές ουσίες βοηθούν να ελεγχθεί η υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση).

- **Η βαλσαρτάνη** ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων, γνωστά ως «ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II», που βοηθούν στον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Η αγγειοτασίνη II είναι μια ουσία στον οργανισμό που προκαλεί τη σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, προκαλώντας έτσι αύξηση της αρτηριακής σας πίεσης. Η βαλσαρτάνη δρα αποκλείοντας τη δράση της αγγειοτασίνης II. Σαν αποτέλεσμα αυτού, τα αιμοφόρα αγγεία χαλαρώνουν και η αρτηριακή πίεση μειώνεται.
- **Η υδροχλωροθειαζίδη** ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται θειαζιδικά διουρητικά. Η υδροχλωροθειαζίδη αυξάνει τη διούρηση, η οποία επίσης μειώνει την αρτηριακή πίεση.

Το Diovan Comp χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης η οποία δεν ελέγχεται επαρκώς με ένα μόνο συστατικό.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει το φόρτο εργασίας της καρδιάς και των αρτηριών. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, της καρδιάς και των νεφρών και μπορεί να καταλήξει σε εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια. Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών προσβολών. Μειώνοντας την αρτηριακή πίεσή σας στο φυσιολογικό, μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης των διαταραχών αυτών.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIOVAN COMP

Μην πάρετε το Diovan Comp:

- εάν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στη βαλσαρτάνη, στην υδροχλωροθειαζίδη, στα παράγωγα σουλφοναμίδης (ουσίες με συγγενή χημική δομή με την υδροχλωροθειαζίδη) ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Diovan Comp.
- εάν είστε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος** (είναι επίσης προτιμότερο το Diovan Comp να αποφεύγεται σε αρχικά στάδια κύησης – βλ. παράγραφο κύησης).
- εάν πάσχετε από **σοβαρή** νόσο του ήπατος.
- εάν πάσχετε από **σοβαρή** νόσο των νεφρών.
- εάν δεν μπορείτε να ουρήσετε.
- εάν έχετε τεχνητό νεφρό.
- εάν έχετε χαμηλότερα από το φυσιολογικό επίπεδα καλίου ή νατρίου στο αίμα σας, υψηλότερα από το φυσιολογικό επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας παρότι ακολουθείτε αγωγή.
- εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, μην πάρετε το φάρμακο και ενημερώστε το γιατρό σας.

Προσέξτε ιδιαίτερος με το Diovan Comp

- εάν λαμβάνετε φάρμακα προστατευτικά της απώλειας καλίου, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φάρμακα που αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας, όπως η ηπαρίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ελέγχει την ποσότητα καλίου στο αίμα σας τακτικά.
- εάν έχετε χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας.
- εάν έχετε διάρροια ή σοβαρή έμεση.
- εάν παίρνετε υψηλές δόσεις διουρητικών.
- εάν πάσχετε από σοβαρή καρδιακή νόσο.
- σε περίπτωση που πάσχετε από στένωση της νεφρικής αρτηρίας.
- εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.
- σε περίπτωση που πάσχετε από υπεραλδοστερονισμό. Πρόκειται για μια ασθένεια στην οποία τα επινεφρίδιά σας παράγουν υπερβολική ποσότητα της ορμόνης αλδοστερόνης. Εάν αυτό ισχύει για εσάς, δεν συνιστάται η χρήση του Diovan Comp.
- εάν πάσχετε από ηπατική ή νεφρική νόσο.
- εάν έχετε πυρετό, εξάνθημα και πόνο στις αρθρώσεις, που ενδεχομένως είναι σημεία συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ, μια αυτοάνοση νόσος).
- εάν έχετε διαβήτη, ουρική αρθρίτιδα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ή λιπιδίων στο αίμα σας.
- εάν έχετε αλλεργικές αντιδράσεις με τη χρήση άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων της κατηγορίας αυτής (ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II) ή εάν έχετε αλλεργία ή άσθμα.
- μπορεί να προκαλέσει αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο.

Η χρήση του Diovan Comp σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών) δεν συνιστάται.

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είστε (ή σχεδιάζετε να μείνετε) έγκυος. Το Diovan Comp δεν συνιστάται στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνετε εάν είστε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιείται σε αυτό το στάδιο (βλ. παράγραφο κύησης).

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορεί να επηρεαστεί σε περίπτωση λήψης του Diovan Comp ταυτόχρονα με ορισμένα άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειαστεί αλλαγή δόσης, λήψη άλλων προφυλάξεων, ή σε ορισμένες περιπτώσεις διακοπή κάποιου εκ των φαρμάκων. Αυτό εφαρμόζεται ειδικά για τα ακόλουθα φάρμακα:

- λίθιο, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κάποιων μορφών ψυχιατρικών ασθενειών
- φάρμακα που επηρεάζουν ή μπορεί να επηρεάζονται από τα επίπεδα καλίου στο αίμα, όπως διγοξίνη, ένα φάρμακο για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού, μερικά αντιψυχωτικά φάρμακα
- φάρμακα που ίσως αυξάνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας, όπως συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά φάρμακα, ηπαρίνη
- φάρμακα που ίσως μειώνουν την ποσότητα καλίου στο αίμα σας, όπως κορτικοστεροειδή, ορισμένα καθαρτικά
- διουρητικά, φάρμακα για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, όπως αλλοπουρινόλη, θεραπευτικά συμπληρώματα βιταμίνης D και ασβεστίου, φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (από του στόματος λαμβανόμενα ή ινσουλίνες)
- άλλα φάρμακα για την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, όπως βήτα-αποκλειστές ή μεθυλντόπα ή φάρμακα που προκαλούν συστολή των αιμοφόρων αγγείων ή διεγείρουν την καρδιά, όπως νοραδρεναλίνη ή αδρεναλίνη
- φάρμακα για την αύξηση των επιπέδων σακχάρων στο αίμα, όπως διαζοξίδη
- φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου, όπως μεθοτρεξάτη ή κυκλοφωσφαμίδη
- αναλγητικά
- φάρμακα για την αρθρίτιδα
- μυοχαλαρωτικά φάρμακα, όπως τουβοκουραρίνη
- αντιχολινεργικά φάρμακα, όπως ατροπίνη ή βιπεριδίνη
- αμανταδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της γρίπης)
- χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων λιπιδίων στο αίμα)
- κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στις μεταμοσχεύσεις οργάνων προς αποφυγή απόρριψης του οργάνου
- ορισμένα αντιβιοτικά (τετρακυκλίνες), αναισθητικά και καταπραϋντικά
- καρβαμαζεπίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την θεραπεία επιληπτικών καταστάσεων

Λήψη του Diovan Comp με τροφές και ποτά

Μπορείτε να παίρνετε το Diovan Comp με ή χωρίς τροφή.

Αποφύγετε να καταναλώσετε αλκοόλ μέχρι να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας. Τα οίνοπνευματώδη μπορεί να ελαττώσουν περισσότερο την αρτηριακή πίεση ή/και να αυξήσουν τον κίνδυνο ζαλάδας ή λιποθυμίας.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

- **Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι είστε (ή ενδέχεται να μείνετε) έγκυος.**

Ο γιατρός σας κατά κανόνα θα σας συμβουλέψει να σταματήσετε τη λήψη του Diovan Comp προτού μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος, και θα σας συμβουλέψει να πάρετε κάποιο άλλο φάρμακο αντί του Diovan Comp. Το Diovan Comp δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είστε έγκυος άνω των 3 μηνών, καθώς ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της κύησης.

- **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε το θηλασμό.**

Το Diovan Comp δεν συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν, και ο γιατρός σας ενδέχεται να επιλέξει κάποια άλλη θεραπεία για εσάς εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ειδικά εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή έχει γεννηθεί πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Προτού οδηγήσετε κάποιο όχημα, χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή χειριστείτε μηχανήματα, ή κάνετε άλλες δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση, βεβαιωθείτε ότι γνωρίζετε πως επιδρά το Diovan Comp σε εσάς. Όπως πολλά άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, το Diovan Comp μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει ζάλη και να επηρεάσει την ικανότητα συγκέντρωσης.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Diovan Comp

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ DIOVAN COMP

Πάντοτε να παίρνετε το Diovan Comp αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυτό θα σας βοηθήσει να έχετε καλύτερα αποτελέσματα και να αποφύγετε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση συχνά δεν παρουσιάζουν συμπτώματα ανάλογα της πάθησης αυτής. Πολλοί αισθάνονται αρκετά φυσιολογικά. Για το λόγο αυτό μην αμελείτε να επισκέπτεστε το γιατρό σας ακόμα και εάν αισθάνεστε καλά.

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα δισκία Diovan Comp να πάρετε. Ανάλογα με το βαθμό ανταπόκρισής σας στη θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει υψηλότερη ή χαμηλότερη δόση.

- Η συνήθης δόση του Diovan Comp είναι ένα δισκίο την ημέρα.
- Μην αλλάξετε τη δόση σας ή διακόψετε τη λήψη των δισκίων χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.
- Το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα, συνήθως το πρωί.
- Μπορείτε να παίρνετε το Diovan Comp με ή χωρίς τροφή.
- Καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Diovan Comp από την κανονική

Εάν παρουσιαστεί έντονη ζάλη ή/και λιποθυμία, ξαπλώστε και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν πήρατε κατά λάθος πολλά δισκία, απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό σας ή σε νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Diovan Comp

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρτε το μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Diovan Comp

Η διακοπή της λήψης Diovan Comp μπορεί να επιδεινώσει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης σας. Μη διακόπτετε τη λήψη του φαρμάκου σας χωρίς προηγούμενη έγκριση από το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Diovan Comp μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν με ορισμένες συχνότητες, οι οποίες ορίζονται ως εξής:

- πολύ συχνές: επηρεάζουν λιγότερο από 1 χρήστη στους 10
- συχνές: επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 100
- όχι συχνές: επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 1.000
- σπάνιες: επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 10.000
- πολύ σπάνιες: επηρεάζουν λιγότερο από 1 χρήστη στους 10.000
- μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές και να χρειαστεί άμεση ιατρική φροντίδα:

Επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα αγγειοοιδήματος, όπως:

- διογκωμένο πρόσωπο, γλώσσα ή φάρυγγα
- δυσκολία στην κατάποση
- εξάνθημα και δυσκολία στην αναπνοή

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

Όχι συχνές

- βήχας
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- ζάλη
- αφυδάτωση (με συμπτώματα δίψας, ξηροστομίας και ξηρότητας της γλώσσας, μη συχνής σύρσης, σκουρόχρωμων ούρων, ξηροδερμίας)
- μυϊκός πόνος
- κόπωση
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα
- θαμπή όραση
- εμβοές (π.χ. συριγμοί, βόμβοι) στα αυτιά

Πολύ σπάνιες

- ζάλη
- διάρροια
- αρθραλγία

Μη γνωστές

- αναπνευστική δυσχέρεια
- σοβαρά μειωμένη παραγωγή ούρων
- χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα (μερικές φορές με ναυτία, κόπωση, σύγχυση, αίσθημα κακουχίας, σπασμοί)
- χαμηλό επίπεδο καλίου στο αίμα (μερικές φορές με μυϊκή αδυναμία, μυϊκούς σπασμούς, μη φυσιολογική καρδιακή συχνότητα)
- χαμηλό επίπεδο λευκοκυττάρων στο αίμα (με συμπτώματα όπως πυρετός, δερματικές λοιμώξεις, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη λόγω λοιμώξεων, αδυναμία)
- αυξημένο επίπεδο χολερυθρίνης στο αίμα (που μπορεί, σε σοβαρές περιπτώσεις, να προκαλέσει κίτρινο δέρμα και μάτια)
- αυξημένο επίπεδο ουρίας και κρεατινίνης στο αίμα (που μπορεί να υποδεικνύει μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία)

- αυξημένο επίπεδο ουρικού οξέος στο αίμα (που μπορεί, σε σοβαρές περιπτώσεις, να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα)
- συγκοπή (λιποθυμία)

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με βαλσαρτάνη ή υδροχλωροθειαζίδη μεμονωμένα, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί με Diovan Comp:

Βαλσαρτάνη

Όχι συχνές

- αίσθηση περιστροφής
- κοιλιακό άλγος

Μη γνωστές

- δερματικό εξάνθημα με ή χωρίς κνησμό μαζί με ορισμένα από τα παρακάτω σημεία ή συμπτώματα: πυρετός, αρθραλγία, μυαλγία, πρησμένοι λεμφαδένες ή/και συμπτώματα γρίπη
- εξάνθημα, ιώδεις-ερυθρές κηλίδες, πυρετός, κνησμός (συμπτώματα φλεγμονής των αιμοφόρων αγγείων)
- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (μερικές φορές με ασυνήθη αιμορραγία ή μώλωπες)
- υψηλό επίπεδο καλίου στο αίμα (μερικές φορές με μυϊκούς σπασμούς, μη φυσιολογική καρδιακή συχνότητα)
- αλλεργικές αντιδράσεις (με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αναπνευστική δυσχέρεια ή δυσχέρεια στην κατάποση, ζάλη)
- οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και το λαιμό, εξάνθημα, κνησμός
- αύξηση τιμών ηπατικής λειτουργίας
- μειωμένο επίπεδο αιμοσφαιρίνης και μειωμένο ποσοστό ερυθροκυττάρων στο αίμα (και τα δύο μπορούν, σε σοβαρές περιπτώσεις, να προκαλέσουν αναιμία).
- νεφρική ανεπάρκεια

Υδροχλωροθειαζίδη

Συχνές

- εξάνθημα με κνησμό, λοιποί τύποι εξανθήματος
- μειωμένη όρεξη
- ήπια ναυτία και έμετος
- αίσθημα λιποθυμίας, λιποθυμία σε όρθια στάση
- ανικανότητα

Σπάνιες

- οίδημα και φλύκταινες στο δέρμα (λόγω αυξημένης ευαισθησίας στον ήλιο)
- δυσκοιλιότητα, δυσφορία του στομάχου ή των εντέρων, ηπατικές διαταραχές (κίτρινο δέρμα ή μάτια)
- διαταραχή καρδιακής συχνότητας
- κεφαλαλγία
- διαταραχές ύπνου
- κακή διάθεση (κατάθλιψη)
- χαμηλό επίπεδο αιμοπεταλίων (ενίοτε με αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα)

Πολύ σπάνιες

- φλεγμονή αιμοφόρων αγγείων με συμπτώματα όπως εξάνθημα, ιώδεις-κόκκινες κηλίδες, πυρετός
- κνησμός ή ερυθρό δέρμα
- φλύκταινες στα χείλη, τους οφθαλμούς ή το στόμα
- δέρμα που ξεφλουδίζει

- πυρετός
- εξάνθημα στο πρόσωπο που συσχετίζεται με αρθραλγία
- μυϊκή διαταραχή
- πυρετός (δερματικός ερυθηματώδης λύκος)
- σοβαρός πόνος στο άνω μέρος του στομάχου, έλλειψη ή χαμηλά επίπεδα διαφόρων αιμοκυττάρων
- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις
- αναπνευστική δυσχέρεια
- Πνευμονική λοίμωξη, λαχάνιασμα

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ DIOVAN COMP

- Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Μην χρησιμοποιείτε το Diovan Comp μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.
- [Δηλώσεις συνθηκών διατήρησης - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].
- Να μην χρησιμοποιήσετε το Diovan Comp εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά ή υπάρχουν σημεία αλλοίωσης.
- Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Diovan Comp

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Εμφάνιση του Diovan Comp και περιεχόμενο της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]