

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartán + hidroclorotiazida	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartán + hidroclorotiazida	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartán + hidroclorotiazida	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
República Checa	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 República Checa	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
República Checa	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 República Checa	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
República Checa	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 República Checa	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	CO-DIOVAN	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	CO-DIOVAN	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	CO-DIOVAN 320 mg/12,5 mg FILM- COATED TABLETS	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	CO-DIOVAN 320 mg/25 mg FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francia	valsartán + hidroclorotiazida	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francia	valsartán + hidroclorotiazida	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francia	valsartán + hidroclorotiazida	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan HCT 80/12.5 mg filmdabletta	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan HCT 160/12.5 mg filmdabletta	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Hungría	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan HCT 160/25 mg filmdabletta	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartán + hidroclorotiazida	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartán + hidroclorotiazida	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartán + hidroclorotiazida	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartán + hidroclorotiazida	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartán + hidroclorotiazida	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartán + hidroclorotiazida	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Luxembourg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan	80/12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosan	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosan	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosan	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Novasan	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Novasan	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Novasan	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimato filmate	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Rumania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimato filmate	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Rumania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimato filmate	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Eslovaquia	Novartis s.r.o. Prague Czech Republic	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Eslovaquia	Novartis s.r.o. Prague Czech Republic	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Eslovaquia	Novartis s.r.o. Prague Czech Republic	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con película mg	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
España	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Angiosan Comp	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartán + hidroclorotiazida	Angiosan Comp	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Angiosan Comp	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral

<u>Estado miembro UE/AEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>DCI</u>	<u>Marca de fantasía</u> Nombre	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartán + hidroclorotiazida	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	comprimidos recubiertos con película	oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartán + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos recubiertos con películas	oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE DIOVAN COMP Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

Diovan Comp contiene valsartán e hidroclorotiazida. El valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA) activo por vía oral y la hidroclorotiazida (HCTZ) es un diurético. La combinación está indicada en los pacientes que no logran un control suficiente de la presión arterial con valsartán en monoterapia.

El CHMP ha considerado algunos puntos de desacuerdo en la información del producto de Diovan.

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas (ver en el anexo III las indicaciones terapéuticas aprobadas)

«Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos»

Los datos de los estudios en fase III, dos ensayos clínicos factoriales y seis ensayos en pacientes que no habían respondido a los tratamientos previos, demuestran que valsartán administrado en combinación con HCTZ es eficaz para reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial, sin ningún problema añadido de seguridad y tolerabilidad. La eficacia de valsartán/HCTZ se mantuvo en tratamientos de larga duración (1-3 años), sin que se observaran acontecimientos adversos significativos distintos de los observados en tratamientos de corta duración. La combinación de valsartán/HCTZ se toleró generalmente bien y los perfiles de acontecimientos adversos y reacciones adversas al medicamento fueron los propios del grupo farmacéutico. Por otra parte, puede considerarse que el perfil de seguridad de los componentes es bien conocido. En conclusión, el CHMP recomendó, en consonancia con el procedimiento de arbitraje finalizado recientemente para Cozaar Comp, que se cambiara «antagonista de la angiotensina II» por «valsartán» en esta indicación. El CHMP aprobó el texto siguiente:

«Diovan Comp combinación de dosis fijas está indicado en los pacientes que no logran un control suficiente de la presión arterial con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia».

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

En esta sección, el CHMP encontró varios puntos de desacuerdo.

El primero de ellos se refiere a la propuesta de adaptar la posología para las dosis más altas, insistiendo en que, cuando se realice un cambio directo, deberá hacerse únicamente en los pacientes que estén recibiendo valsartán en monoterapia. Los datos de los dos ensayos factoriales y la «Directriz sobre la investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la hipertensión» apoyan el cambio directo de la monoterapia por la combinación de dosis fijas de 160/25 mg o 320/12,5-25 mg en los pacientes que no consiguen un control suficiente de la presión arterial con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia.

El CHMP, al encontrar pocos argumentos para justificar este cambio propuesto de HCTZ en monoterapia a un tratamiento combinado con 160 ó 320 mg de valsartán, consideró preferible un ajuste gradual de la dosis.

El segundo punto de la lista de cuestiones pendientes se refería al ajuste gradual de la dosis. Puesto que algunos pacientes podrían lograr el control de la presión arterial cuando se aumenta únicamente la dosis de uno de los componentes, y considerando la existencia de un problema de seguridad relacionado con las RAM cuando se ajustan las dosis de los dos componentes, el CHMP recomendó ajustar la dosis de cada componente por separado.

El CHMP aprobó el texto siguiente:

«La dosis recomendada de Diovan Comp X mg/Y mg es de un comprimido recubierto con película una vez al día. Se recomienda ajustar las dosis de cada componente por separado. En cada caso, deberá realizarse un aumento escalonado de la dosis de cada componente para reducir el riesgo de hipotensión y otros acontecimientos adversos.

Cuando esté médicamente justificado, podrá considerarse el paso directo de la monoterapia a la combinación de dosis fijas en los pacientes que no logren un control suficiente de la presión arterial

con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia, siempre que se siga la secuencia recomendada de ajuste de la dosis de cada componente por separado.

Deberá evaluarse la respuesta clínica a Diovan Comp una vez iniciado el tratamiento y, en el caso de que siga sin controlarse la presión arterial, la dosis podrá aumentarse incrementando la de cualquiera de los componentes hasta una dosis máxima de Diovan Comp 320 mg/25 mg.»

La tercera cuestión considerada fue que la versión actual del RCP aprobado en el PRM restringe el uso de valsartán/HCTZ en dosis de 160/25 mg y 320/25 mg a los pacientes con una presión arterial diastólica media en sedestación (PADms) ≥ 100 mm Hg. Ahora bien, según las directrices europeas sobre el tratamiento de la hipertensión (Mancia y cols., Eur Heart J 2007; 28(12): 1462-536), esa restricción no está ya justificada. Debe tenerse también en cuenta la relación general favorable entre beneficio y riesgo de valsartán/HCTZ 160/25 y 320/25 mg.

Para evaluar la posible eliminación de esta restricción, el CHMP examinó los datos de eficacia y seguridad obtenidos de un análisis de subgrupos realizado en pacientes con una PADms basal < 100 mm Hg y con una PADms ≥ 100 mm Hg. El CHMP constató que los efectos del tratamiento eran mayores en los pacientes con una presión arterial basal más alta y concluyó que la restricción del uso de valsartán/HCTZ 160/25 y 320/25 mg a los pacientes con una presión arterial muy alta ya no estaba justificado.

La cuarta cuestión estaba relacionada con el momento en el que se observan los efectos máximos. El CHMP admitió que en los estudios de pacientes sin respuesta se observaba una mayor reducción tanto de la PA sistólica como de la PA diastólica con todas las dosis entre la semana 4 y la semana 8 en comparación con los estudios factoriales.

No obstante, los datos clínicos demuestran que el efecto antihipertensivo de todas las dosis de valsartán/HCTZ se manifiesta claramente en las 2 primeras semanas de tratamiento y que los efectos máximos se alcanzan en un plazo de 4 semanas. Para apoyar esta afirmación, se presentaron dos tipos de estudios: estudios controlados con placebo y ensayos en pacientes que no habían respondido a valsartán en monoterapia.

En resumen, el CHMP aprobó el texto siguiente: *«El efecto antihipertensivo se manifiesta claramente en las 2 primeras semanas de tratamiento. En la mayoría de los pacientes, los efectos máximos se alcanzan en un plazo de 4 semanas. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar entre 4 y 8 semanas de tratamiento. Este hecho debe tenerse en cuenta durante el ajuste de la dosis».*

Refiriéndose únicamente a la dosis más alta, el CHMP aprobó el texto siguiente:

«Si no se observa ningún efecto adicional relevante con Diovan Comp 320 mg/25 mg al cabo de 8 semanas, deberá considerarse el tratamiento con un medicamento antihipertensivo adicional o alternativo (ver sección 5.1)».

Respecto a la *insuficiencia hepática*, la mayor parte del valsartán se elimina, fundamentalmente en forma de fármaco intacto en la bilis, por depuración hepática. Dado que el valsartán no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis, el CHMP recomendó que se incorporaran referencias cruzadas a las secciones 4.3, 4.4 y 5.2.

Sección 4.3 - Contraindicaciones

Se observaron divergencias importantes en las contraindicaciones.

Las siguientes contraindicaciones no figuran en la documentación de todos los Estados miembros:

- *Encefalopatía hepática*
- *Obstrucción biliar*
- *Gota*
- *Enfermedad de Addison*

Estas contraindicaciones se suprimieron en la versión modificada de la IP, puesto que el CHMP encontró suficientes justificaciones y se mostró de acuerdo respecto a la cuarta exclusión.

En cuanto al uso de Diovan Comp durante el embarazo y la lactancia, el CHMP decidió suprimir la lactancia como contraindicación en la versión modificada del RCP.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) no deberían estar contraindicados durante la lactancia. Aunque la hidroclorotiazida se excrete en la leche humana, eso no justifica una contraindicación.

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

En cuanto a los pacientes con depleción de sodio o de volumen, el CHMP aprobó la eliminación de la última frase de este apartado por considerar que se trata de información que aparece en los libros de texto: *«Los signos de advertencia de un desequilibrio de líquidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, debilidad muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas o vómitos».*

El CHMP recomendó introducir «fotosensibilidad con la hidroclorotiazida» en esta sección, con una referencia cruzada a la sección 4.8 y una advertencia específica para la investigación de la función paratiroidea. El CHMP consideró también que debía eliminarse una advertencia específica para deportistas, teniendo en cuenta que los medicamentos no deben tomarse con fines deportivos.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Siguiendo la recomendación del CHMP, se ha añadido la interacción con valsartán y la interacción con hidroclorotiazida. Se ha suprimido además un párrafo sobre la interacción con las tetraciclinas. En cuanto al consumo concomitante de alcohol durante la administración de Diovan Comp, se consideró la frase *Puede potenciar la hipotensión ortostática.*

El CHMP consideró la inclusión, en esta sección, de un texto sobre las proteínas transportadoras que intervienen en la absorción y eliminación del valsartán y la hidroclorotiazida. El TAC justificó la decisión de no incluir información sobre la participación de las proteínas transportadoras en la sección 4.5 del RCP de Diovan Comp, en consonancia con el resultado del procedimiento de arbitraje para Diovan.

El CHMP decidió incluir en el texto armonizado de la IP la interacción de Diovan Comp con: Metformina y medios de contraste yodados.

Sección 4.6 - Embarazo y lactancia

En octubre de 2007 se introdujo un texto armonizado sobre el embarazo en todo el grupo de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) (Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA sobre el uso de inhibidores de la ECA y ARAI durante el embarazo). La sección 4.6 se modificó basándose en los comentarios del QRD sobre el texto de la ficha técnica de Diovan y de todo el grupo de antagonistas respecto al uso de ARAI durante el embarazo.

El CHMP modificó esta sección para que resultara más fácil de leer y decidió incluir información sobre la tiazida.

Sección 4.8 - Reacciones adversas

El CHMP decidió incluir la *Insuficiencia renal* entre las RAM enumeradas en el RCP de Diovan. Se justifica también la inclusión de *síncope* en la sección 4.8. De conformidad con la «Directriz sobre los RCP», el CHMP incluyó el síncope entre las RAM en la categoría de frecuencia «no conocida».

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el ámbito del arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado,

- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y de los comentarios científicos formulados en el Comité;

el CPMP ha recomendado que se modifique la autorización de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el anexo III para Diovan comp y nombres asociados (ver el anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

[Ver Anexo I: Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contiene 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contiene 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contiene 320 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contiene 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

[Para completar a nivel nacional]

3. FORMA FARMACÉUTICA

[Para completar a nivel nacional]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en adultos.

La combinación de dosis fija Diovan Comp está indicada en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Diovan Comp X mg/Y mg es un comprimido recubierto con película una vez al día. Es recomendable el ajuste individual de la dosis de los monocomponentes. En cada caso, debe realizarse el ajuste individual de los monocomponentes hasta la siguiente dosis a fin de reducir el riesgo de hipotensión y de otras reacciones adversas.

Cuando se considere clínicamente adecuado puede considerarse un cambio directo de la monoterapia a la combinación fija en aquellos pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia, siempre y cuando se siga la secuencia recomendada para ajustar la dosis individual de los monocomponentes.

La respuesta clínica a Diovan Comp debe evaluarse tras el inicio del tratamiento y si la presión arterial permanece sin controlar, la dosis puede aumentarse mediante el incremento de alguno de los componentes hasta la dosis máxima de 320 mg/25 mg de Diovan Comp.

El efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas.

En la mayoría de pacientes, los efectos máximos se observan en 4 semanas. Sin embargo, en algunos pacientes pueden necesitarse 4-8 semanas de tratamiento. Esto debe tenerse en cuenta durante el ajuste de la dosis.

Si tras 8 semanas de tratamiento con Diovan Comp 320 mg/25 mg no se observa un efecto adicional relevante, debe considerarse el tratamiento con un medicamento antihipertensivo adicional o alternativo (ver sección 5.1).

Método de administración

Diovan Comp puede tomarse con o sin comida y debe administrarse con agua.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). Debido al componente hidroclorotiazida, Diovan Comp está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, la dosis de valsartán no debe superar los 80 mg (ver sección 4.4). Diovan Comp está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

No se recomienda la administración de Diovan Comp a menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a valsartán, hidroclorotiazida, a otros medicamentos derivados de la sulfonamida o a alguno de los excipientes.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alteraciones de las concentraciones séricas de electrolitos

Valsartán

No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida

Se han notificado casos de hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida. Se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de potasio.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede conducir a una hipomagnesemia. La excreción de calcio disminuye con los diuréticos tiazídicos, lo que puede dar lugar a hipercalcemia. Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento con diuréticos.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, debe observarse si aparecen signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos.

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con Diovan Comp. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con Diovan Comp.

Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave u otras situaciones clínicas con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y en casos raros con insuficiencia renal aguda. No se ha establecido el uso de Diovan Comp en pacientes con insuficiencia cardíaca grave crónica.

Por tanto, no puede excluirse que debido a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona la administración de Diovan Comp también pueda estar asociada a la alteración de la función renal. Diovan Comp no debe utilizarse en estos pacientes.

Estenosis de la arteria renal

Diovan Comp no debe utilizarse para tratar la hipertensión en pacientes conestenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o conestenosis de la arteria en pacientes con un único riñón puesto que en estos pacientes pueden aumentar los niveles de urea en sangre y creatinina en suero.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con Diovan Comp ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes conestenosis aórtica o mitral, o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (ver sección 4.2). Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de potasio sérico, creatinina y ácido úrico cuando Diovan Comp. se utiliza en pacientes con insuficiencia renal.

Transplante renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de Diovan Comp en pacientes que hayan sufrido recientemente un transplante renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada sin colestasis, Diovan Comp debe utilizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones metabólicas

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales. Las tiazidas pueden reducir la excreción del calcio en orina y causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

General

Deberá tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones relacionadas con valsartán e hidroclorotiazida

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio.

Uso concomitante que requiere precaución

Otros agentes antihipertensivos

Diovan Comp puede aumentar los efectos de otros agentes con propiedades antihipertensivas (p. ej. IECA, betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio).

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina, adrenalina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras que no es suficiente para descartar su uso.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los antagonistas de la angiotensina II y de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además, el uso concomitante de Diovan Comp y AINEs puede dar lugar a un deterioro de la función renal y a un aumento de los niveles

séricos de potasio. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

Interacciones relacionadas con valsartán

Uso concomitante no recomendado

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

No interacción

En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas con valsartán ni con ninguna de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida. Digoxina e indometacina pueden interaccionar con el componente hidroclorotiazida de Diovan Comp (ver interacciones relacionadas con hidroclorotiazida).

Interacciones relacionadas con hidroclorotiazida

Uso concomitante que requiere precaución

Medicamentos asociados con pérdida de potasio e hipopotasemia (p.ej. diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido acetilsalicílico y sus derivados)

Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de hidroclorotiazida-valsartán. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de la hidroclorotiazida sobre el potasio sérico (ver sección 4.4).

Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes

- Antiarrítmicos de Clase Ia (p.ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de Clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultopride, amisulprida, tiaprida, pimozide, haloperidol, droperidol)
- Otros (p. ej. bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.)

Debido al riesgo de hipopotasemia, hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocie con medicamentos que pueden inducir torsades de pointes.

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos indeseados, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.

Sales de calcio y vitamina D

La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio.

Agentes antidiabéticos (agentes orales e insulina)

El tratamiento con una tiazida puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del medicamento antidiabético.

Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.

Betabloqueantes y diazóxido

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de la medicación uricosúrica ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Agentes anticonérgicos (p. ej. atropina, biperideno)

La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago.

Amantadina

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

Resinas de colestiramina y colestipol

La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, disminuye en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato)

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuranina)

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.

Ciclosporina

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.

Alcohol, anestésicos y sedantes

Puede potenciarse la hipotensión postural.

Metildopa

Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica en pacientes que recibieron un tratamiento concomitante con metildopa e hidroclorotiazida.

Carbamazepina

Los pacientes a los que se administra hidroclorotiazida concomitantemente con carbamazepina pueden desarrollar hiponatremia. Por lo tanto, estos pacientes deben ser advertidos respecto a la posibilidad de reacciones hiponatémicas, y, por consiguiente, deben ser monitorizados.

Contrastes yodados

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Valsartán

No se recomienda el uso de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Inhibidores de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver también sección 5.3).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hydrochlorothiazida

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidrocortiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes. La hidrocortiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidrocortiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictus, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Lactancia

No existe información acerca del uso de valsartán durante la lactancia. Hidrocortiazida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Diovan Comp durante la lactancia. Son preferibles otros tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos, especialmente cuando se amamanta a un recién nacido o prematuro.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Diovan Comp sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareo o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas por sistemas de órganos notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos o en los hallazgos de laboratorio con valsartán más hidrocortiazida frente a placebo o procedentes de informes de casos individuales postcomercialización. Durante el tratamiento con valsartán/ hidrocortiazida pueden aparecer reacciones adversas debidas a la administración de solamente uno de sus componentes, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se han clasificado en función de la frecuencia, con las más frecuentes primero, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas con valsartán/hidroclorotiazida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy raras	Mareo
Poco frecuentes	Parestesia
Frecuencia no conocida	Síncope
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Tinitus
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Tos
Frecuencia no conocida	Edema pulmonar de origen no cardiogénico
Trastornos gastrointestinales	
Muy raras	Diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Poco frecuentes	Mialgia
Muy raras	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Deterioro de la función renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	
Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles séricos de ácido úrico, aumento de la creatinina y de la bilirrubina en suero, hipopotasemia, hiponatremia, elevación de los niveles del nitrógeno ureico en sangre, neutropenia

Información adicional sobre los componentes por separado

Las reacciones adversas previamente notificadas con la administración de uno de los componentes de forma individual también pueden ser reacciones adversas potenciales Diovan Comp, a pesar de que no se hayan observado en los ensayos clínicos o durante el periodo postcomercialización.

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas con valsartán

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida	Disminución de de los niveles de hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Otras reacciones de hipersensibilidad/alérgicas incluyendo enfermedad del suero
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida	Aumento de los niveles séricos de potasio
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Vasculitis
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Elevación de los valores de la función hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida

Angioedema, rash, prurito

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida

Insuficiencia renal

Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas con hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida ha sido prescrita ampliamente durante muchos años, frecuentemente a dosis más altas de las administradas con Diovan Comp. Las siguientes reacciones adversas se han notificado en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos en monoterapia, incluyendo hidroclorotiazida:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras

Trombocitopenia, a veces con púrpura

Muy raras

Agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras

Reacciones de hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Raras

Depresión, alteraciones del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Raras

Dolor de cabeza

Trastornos cardiacos

Raras

Arritmias cardiacas

Trastornos vasculares

Frecuentes

Hipotensión postural

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras

Distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes

Pérdida de apetito, ligeras náuseas y vómitos

Raras

Estreñimiento, molestias gastrointestinales

Muy raras

Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Raras

Colestasis intrahepática o ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes

Urticaria y otras formas de erupción cutánea

Raras

Fotosensibilización

Muy raras

Vasculitis necrotizante y necrosis tóxica epidérmica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación de lupus eritematoso cutáneo

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes

Impotencia

4.9 SobredosisSíntomas

La sobredosis por valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, colapso circulatorio y/o shock. Además, los siguientes signos y síntomas pueden presentarse debido a una sobredosis por el componente hidroclorotiazida: náuseas, somnolencia, hipovolemia, y alteraciones electrolíticas asociadas con arritmias cardiacas y espasmos musculares.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y deben administrarse rápidamente suplementos de sal y de volumen.

Valsartán no puede eliminarse por hemodiálisis debido a su fuerte unión a proteínas plasmáticas, pero la hidroclorotiazida sí puede depurarse por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina II con diuréticos, valsartán y diuréticos; código ATC: C09D A03.

Valsartán/hidroclorotiazida

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 12,5 mg de hidroclorotiazida, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 80/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (14,9/11,3 mmHg) en comparación con 12,5 mg de hidroclorotiazida (5,2/2,9 mmHg) y 25 mg de hidroclorotiazida (6,8/5,7 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron al tratamiento (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (60%) en comparación con 12,5 mg de hidroclorotiazida (25%) y 25 mg de hidroclorotiazida (27%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 80 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (9,8/8,2 mmHg) en comparación con 80 mg de valsartán (3,9/5,1 mmHg) y 160 mg de valsartán (6,5/6,2 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (51%) en comparación con 80 mg de valsartán (36%) y 160 mg de valsartán (37%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 80/12,5 mg de valsartán hidroclorotiazida (16,5/11,8 mmHg) en comparación con placebo (1,9/4,1 mmHg) y con 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg) y 80 mg de valsartán (8,8/8,6 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 80/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (64%) en comparación con placebo (29%) e hidroclorotiazida (41%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 12,5 mg de hidroclorotiazida, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (12,4/7,5 mmHg) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA <140/90 mmHg o reducción de la PAS ≥ 20 mmHg o reducción de la PAD ≥ 10 mmHg) con 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (50%) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (25%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 160 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/25 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (14,6/11,9 mmHg) y 160/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (12,4/10,4 mmHg) en comparación con 160 mg de valsartán (8,7/8,8 mmHg). La diferencia en las reducciones de la PA entre las dosis de 160/25 mg y 160/12,5 mg también alcanzó significancia estadística. Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg)

con 160/25 mg (68%) y 160/12,5 mg (62%) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación con 160 mg de valsartán (49%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) y 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación a placebo (1,9/4,1 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (12,7/9,3 mmHg) y 160 mg de valsartán (12,1/9,4 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 160/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (81%) y 160/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (76%) en comparación con placebo (29%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (41%), 25 mg de hidroclorotiazida (54%), y 160 mg de valsartán (59%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 12,5 mg de hidroclorotiazida, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (12,4/7,5 mmHg) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA <140/90 mmHg o reducción de la PAS ≥ 20 mmHg o reducción de la PAD ≥ 10 mmHg) con 160/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (50%) en comparación con 25 mg de hidroclorotiazida (25%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 160 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (14,6/11,9 mmHg) y 160/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (12,4/10,4 mmHg) en comparación con 160 mg de valsartán (8,7/8,8 mmHg). La diferencia en las reducciones de la PA entre las dosis de 160/25 mg y 160/12,5 mg también alcanzó significancia estadística. Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 160/25 mg (68%) y 160/12,5 mg (62%) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación con 160 mg de valsartán (49%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) y 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación a placebo (1,9/4,1 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (12,7/9,3 mmHg) y 160 mg de valsartán (12,1/9,4 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 160/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (81%) y 160/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (76%) en comparación con placebo (29%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (41%), 25 mg de hidroclorotiazida (54%), y 160 mg de (59%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 320 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 320/25 mg de valsartán/hidroclorotiazida (15,4/10,4 mmHg) y 320/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (13,6/9,7 mmHg) en comparación con 320 mg de valsartán (6,1/5,8 mmHg). La diferencia en las reducciones de la PA entre las dosis de 320/25 mg y 320/12,5 mg también alcanzó significancia estadística. Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 320/25 mg (75%) y 320/12,5 mg (69%) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación con 320 mg de valsartán (53%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) y 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación con placebo (7,0/5,9 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (11,1/9,0 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (14,5/10,8 mmHg) y 320 mg de valsartán (13,7/11,3 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 320/25 mg (85%) y 320/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (83%) en comparación con placebo (45%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (60%), 25 mg de hidroclorotiazida (66%), y 320 mg de valsartán (69%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, con control activo, en pacientes no controlados adecuadamente con 320 mg de valsartán, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 320/25 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (15,4/10,4 mmHg) y 320/12,5 mg de valsartán/hidroclorotiazida (13,6/9,7 mmHg) en comparación con 320 mg de valsartán (6,1/5,8 mmHg).

La diferencia en las reducciones de la PA entre las dosis de 320/25 mg y 320/12,5 mg también alcanzó significancia estadística. Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 320/25 mg (75%) y 320/12,5 mg (69%) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación con 320 mg de valsartán (53%).

En un ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de diseño factorial que comparó varias dosis de combinaciones de valsartán/hidroclorotiazida con sus respectivos componentes, se observaron reducciones significativamente mayores de la PA sistólica/diastólica media con la combinación de 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) y 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) de valsartán/hidroclorotiazida en comparación con placebo (7,0/5,9 mmHg) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (11,1/9,0 mmHg), 25 mg de hidroclorotiazida (14,5/10,8 mmHg) y 320 mg de valsartán (13,7/11,3 mmHg). Además, un porcentaje de pacientes significativamente mayor respondieron (PA diastólica <90 mmHg o reducción ≥ 10 mmHg) con 320/25 mg (85%) y 320/12,5 mg de valsartán/ hidroclorotiazida (83%) en comparación con placebo (45%) y las respectivas monoterapias, p.ej., 12,5 mg de hidroclorotiazida (60%), 25 mg de hidroclorotiazida (66%), y 320 mg de valsartán (69%).

En ensayos clínicos controlados con valsartán + hidroclorotiazida se produjeron disminuciones dosis dependientes de los niveles séricos de potasio. La reducción del potasio sérico tuvo lugar con más frecuencia en pacientes que recibieron 25 mg hidroclorotiazida que en aquellos que recibieron 12,5 mg de hidroclorotiazida. En los ensayos clínicos controlados con valsartán/ hidroclorotiazida el efecto reductor de hidroclorotiazida sobre los niveles de potasio fue atenuado por el efecto ahorrador de potasio de valsartán.

Actualmente se desconocen los efectos beneficiosos de valsartán en combinación con hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Valsartán

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT₁, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT₁ con valsartán pueden estimular al receptor AT₂ que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT₁. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT₁ y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT₁ que por el receptor AT₂. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quininasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ($P < 0,05$) en pacientes tratados con valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA ($P < 0,05$).

La administración de valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardíaca. En la mayoría de pacientes, tras la administración de una dosis oral única, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial suele ocurrir entre la 2-4 semana con todas las dosis y se mantiene durante el tratamiento prolongado. Si se añade hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial.

La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

En pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2 y microalbuminuria, valsartán ha demostrado reducir la excreción urinaria de albúmina. El estudio MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) evaluó la reducción de la excreción urinaria de albúmina (EUA) con valsartán (80-160 mg/una vez al día) frente a amlodipino (5-10 mg/una vez al día), en 332 pacientes con diabetes de tipo 2 (edad media: 58 años; 265 hombres) con microalbuminuria (valsartán: 58 µg/min; amlodipino: 55,4 µg/min), presión arterial normal o elevada y función renal conservada (creatinina en sangre <120 µmol/l). A las 24 semanas, la EUA se redujo ($p < 0,001$) en un 42% (-24,2 µg/min; IC del 95%: -40,4 al -19,1) con valsartán y aproximadamente en un 3% (-1,7 µg/min; IC del 95%: -5,6 al 14,9) con amlodipino a pesar de las tasas similares de reducción de la presión arterial en ambos grupos. El estudio *Diovan Reduction of Proteinuria* (DROP) examinó además la eficacia de valsartán para reducir la EUA en 391 pacientes hipertensos (PA = 150/88 mmHg) con diabetes de tipo 2, albuminuria (media = 102 µg/min; 20-700 µg/min) y función renal conservada (creatinina sérica media = 80 µmol/l). Los pacientes fueron randomizados a una de las 3 posologías de valsartán (160, 320 y 640 mg/una vez al día) y tratados durante 30 semanas. El objeto del estudio era determinar la dosis óptima de valsartán para reducir la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2. A las 30 semanas, el cambio porcentual de la EUA se redujo significativamente en un 36% desde la situación basal con valsartán 160 mg (IC del 95%: 22 al 47%), y en un 44% con valsartán 320 mg (IC del 95%: 31 al 54%). Se concluyó que 160-320 mg de valsartán producían reducciones clínicamente relevantes de la EUA en pacientes hipertensos con diabetes de tipo 2.

Hidroclorotiazida

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na^+Cl^- , tal vez compitiendo por el lugar del Cl^- , por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico. El enlace renina-aldosterona está mediado por la angiotensina II, de manera que con la administración concomitante de valsartán, la reducción de potasio sérico es menos marcada que la observada con la monoterapia con hidroclorotiazida.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Valsartán/hidroclorotiazida

La disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida disminuye en aproximadamente un 30% al administrarse concomitantemente con valsartán. La cinética de valsartán no se modifica de manera marcada con la administración concomitante de hidroclorotiazida. Esta interacción no afecta el uso combinado de valsartán e hidroclorotiazida, ya que los ensayos clínicos controlados han demostrado un evidente efecto antihipertensivo, superior al que se obtiene con cada principio activo solo o con la administración de placebo.

Valsartán

Absorción

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2–4 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 23%. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.

Distribución

El volumen de distribución de valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartán no se distribuye ampliamente a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94–97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación

Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxil en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

La cinética de eliminación de valsartán es multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), en su mayor parte como compuesto inalterado. Tras su administración intravenosa, el aclaramiento plasmático es de 2 l/h aproximadamente, y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{max} de aprox. 2 horas) después de una dosis oral, presentando las formulaciones en suspensión y en comprimidos características de absorción similares. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 60 al 80%. Se ha observado que la administración concomitante con comida puede tanto aumentar como disminuir la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y su importancia clínica es mínima. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico. La cinética de hidroclorotiazida no se modifica por la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día.

Distribución

La cinética de distribución y de eliminación ha sido generalmente descrita mediante una función biexponencial. El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg.

La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 1,8 veces el nivel plasmático.

Eliminación

Respecto a hidroclorotiazida, >95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal. La vida media terminal es de 6-15 h.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Algunas personas de edad avanzada muestran una exposición sistémica a valsartán algo más elevada que los sujetos jóvenes; sin embargo, esta diferencia no ha mostrado tener ninguna importancia clínica.

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye tanto en personas de edad avanzada sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30–70 ml/min con la dosis recomendada de Diovan Comp.

No se dispone de datos de Diovan Comp administrado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en pacientes sometidos a diálisis. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas plasmáticas y no puede eliminarse por diálisis, mientras que la hidroclorotiazida sí.

El aclaramiento renal de la hidroclorotiazida consiste en una filtración pasiva y una secreción activa en el túbulo renal. Como es de esperar para un compuesto cuyo aclaramiento se efectúa casi exclusivamente por vía renal, la función renal posee un marcado efecto sobre la cinética de la hidroclorotiazida (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

En un ensayo farmacocinético en pacientes con disfunción hepática leve (n=6) a moderada (n=5), la exposición a valsartán ha demostrado un aumento de aproximadamente el doble en comparación con voluntarios sanos. No se dispone de datos sobre el uso de valsartán en pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 4.3). La enfermedad hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de la hidroclorotiazida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se investigó la toxicidad potencial de la combinación de valsartán - hidroclorotiazida tras la administración oral en ratas y monos titís en estudios de hasta seis meses de duración. No surgieron hallazgos que excluyeran su uso a dosis terapéuticas en el hombre.

Los cambios producidos por la combinación en los estudios de toxicidad crónica parecen causados probablemente por valsartán. El órgano diana toxicológico era el riñón, siendo la reacción más marcada en monos titís que en ratas. La combinación dio lugar a una lesión renal (nefropatía con basofilia tubular, aumentos de la urea plasmática, la creatinina plasmática y el potasio sérico, aumentos del volumen de orina y de electrolitos urinarios desde 30 mg/kg/día de valsartán + 9 mg/kg/día de hidroclorotiazida en ratas y 10 + 3 mg/kg/día en monos titís), probablemente debido a una hemodinamia renal alterada. Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m². En monos titís, estas dosis representan, respectivamente, 0,3 y 1,2 veces la dosis máxima

recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m^2 . (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 $\text{mg}/\text{día}$ de valsartán en combinación con 25 $\text{mg}/\text{día}$ de hidroclorotiazida y un paciente de 60-kg).

Dosis altas de la combinación valsartán – hidroclorotiazida causaron disminuciones en los índices eritrocitarios (recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, a partir de $100 + 31 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ en ratas y $30 + 9 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ en monos títis). Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 3,0 y 12 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m^2 . En monos títis, estas dosis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m^2 . (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 $\text{mg}/\text{día}$ de valsartán en combinación con 25 $\text{mg}/\text{día}$ de hidroclorotiazida y un paciente de 60 kg).

En monos títis, se observó daño en la mucosa gástrica (a partir de $30 + 9 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$). La combinación también dio lugar a hiperplasia de las arteriolas aferentes renales (con $600 + 188 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$ en ratas y a partir de $30 + 9 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$ en monos títis). Estas dosis en monos títis representan, respectivamente, 0,9 y 3,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida en base a mg/m^2 . Estas dosis en ratas representan, respectivamente, 18 y 73 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de valsartán e hidroclorotiazida sobre la base de mg/m^2 . (Los cálculos consideran una dosis oral de 320 $\text{mg}/\text{día}$ de valsartán en combinación con 25 $\text{mg}/\text{día}$ de hidroclorotiazida y un paciente de 60-kg).

Los efectos mencionados parecen ser debidos a los efectos farmacológicos de las dosis elevadas de valsartán (bloqueo de la angiotensina II-inhibición inducida de la liberación de renina, con estimulación de las células productoras de renina), pero también se presentan con los inhibidores de la ECA. Parece que estos hallazgos carecen de relevancia para el uso de dosis terapéuticas de valsartán en el hombre.

La combinación valsartán - hidroclorotiazida no se estudió en cuanto a mutagenicidad, rotura cromosómica o carcinogénesis, puesto que no existe evidencia de interacción entre las dos sustancias. No obstante, estas pruebas se realizaron de forma separada con valsartán e hidroclorotiazida y no mostraron evidencia de mutagenicidad, rotura cromosómica ni carcinogénesis.

En ratas, unas dosis maternas tóxicas (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) en la descendencia (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m^2 (los cálculos suponen una dosis oral de 320 $\text{mg}/\text{día}$ y un paciente de 60-kg). Hallazgos similares se observaron con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y en conejos. En estudios sobre el desarrollo embrio-fetal (segmento II) con valsartán/hidroclorotiazida en ratas y conejos, no hubo evidencia de teratogénesis; sin embargo, se observó fetotoxicidad asociada a toxicidad maternal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

[Para completar a nivel nacional]

6.2 Incompatibilidades

[Para completar a nivel nacional]

6.3 Periodo de validez

[Para completar a nivel nacional]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Para completar a nivel nacional]

6.5 Naturaleza y contenido del envase

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido recubierto con película contiene 320 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido recubierto con película contiene 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

[Para completar a nivel nacional]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 320 mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Valsartán/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

[Para completar a nivel nacional]

PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 80 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 320 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Diovan Comp y nombres asociados (ver Anexo I) 320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]
Valsartán/hidroclorotiazida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Diovan Comp y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Diovan Comp
3. Cómo tomar Diovan Comp
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Diovan Comp
6. Información adicional

1. QUÉ ES DIOVAN COMP Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Diovan Comp comprimidos recubiertos con película contiene dos principios activos conocidos como valsartán e hidroclorotiazida. Estos componentes ayudan a controlar la presión arterial elevada (hipertensión).

- **Valsartán** pertenece a una clase de medicamentos conocidos como “antagonistas de los receptores de la angiotensina II” que ayudan a controlar la presión arterial elevada. La angiotensina II es una sustancia del cuerpo que hace que los vasos sanguíneos se estrechen, causando un aumento de la presión arterial. Valsartán actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II. Como consecuencia, los vasos sanguíneos se relajan y la presión arterial disminuye.
- **Hidroclorotiazida** pertenece a una clase de medicamentos conocidos como diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta la diuresis, lo que también disminuye la presión arterial.

Diovan Comp se usa para tratar la presión arterial elevada que no se controla adecuadamente con el uso de un único componente.

La hipertensión aumenta la carga del corazón y de las arterias. Si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones y puede provocar una apoplejía, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La presión arterial elevada aumenta el riesgo de ataques cardíacos. La disminución de la presión arterial a valores normales reduce el riesgo de desarrollar estos trastornos.

2. ANTES DE TOMAR DIOVAN COMP

No tome Diovan Comp

- si es alérgico (hipersensible) a valsartán, hidroclorotiazida, derivados de las sulfonamidas (sustancias químicamente relacionadas con la hidroclorotiazida) o a cualquiera de los demás componentes de Diovan Comp.
- si está **embarazada de más de 3 meses** (también es mejor evitar el uso de Diovan Comp al inicio del embarazo – ver sección Embarazo).
- si sufre una enfermedad de hígado **grave**.
- si sufre una enfermedad del riñón **grave**.
- si no puede orinar.
- si está siendo sometido a diálisis.
- si tiene niveles de potasio o sodio en sangre más bajos de lo normal, o si los niveles de calcio de su sangre son más altos de lo normal a pesar del tratamiento.
- si tiene gota.

Si alguna de estas situaciones le afecta, no tome este medicamento y consulte con su médico.

Tenga especial cuidado con Diovan Comp

- si está utilizando medicamentos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en sangre, como la heparina. Su médico puede considerar necesario controlar los niveles de potasio regularmente.
- si tiene los niveles de potasio en sangre bajos.
- si experimenta diarrea o vómitos graves.
- si está tomando dosis altas de un diurético.
- si sufre una enfermedad del corazón grave.
- si sufre un estrechamiento de la arteria del riñón.
- si se ha sometido recientemente a un transplante de riñón.
- si sufre hiperaldosteronismo, una enfermedad en la que las glándulas suprarrenales producen demasiada hormona aldosterona. En este caso, no se recomienda Diovan Comp.
- si sufre una enfermedad de riñón o de hígado.
- si tiene fiebre, erupción cutánea y dolor en las articulaciones, que pueden ser signos de lupus eritematoso sistémico (una conocida enfermedad autoinmune).
- si sufre diabetes, gota, tiene niveles altos de colesterol o lípidos en sangre.
- si ha sufrido previamente una reacción alérgica con el uso de otro medicamento de esta clase para disminuir la presión arterial (antagonistas del receptor de la angiotensina II), o si sufre algún tipo de alergia o asma.
- puede ocasionar un aumento de la sensibilidad de la piel al sol.

No se recomienda el uso de Diovan Comp en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Debe informar a su médico si sospecha que está embarazada (o que podría estarlo). No se recomienda el uso de Diovan Comp al inicio del embarazo, y no debe tomarse si está embarazada de más de 3 meses, porque puede causar daños graves a su bebé si se utiliza en este periodo (ver sección Embarazo).

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

El efecto del tratamiento con Diovan Comp puede verse alterado si se toma junto con ciertos medicamentos. Puede ser necesario cambiar la dosis, tomar otras precauciones o, en algunos casos, finalizar el tratamiento de alguno de los medicamentos. Esto es especialmente aplicable a los

siguientes medicamentos:

- litio, un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos tipos de enfermedades psiquiátricas
- medicamentos que pueden afectar o verse afectados por los niveles de potasio, tales como digoxina, un medicamento para controlar el ritmo cardíaco, algunos medicamentos antipsicóticos
- medicamentos que pueden aumentar la cantidad de potasio en la sangre, tales como suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, medicamentos ahorradores de potasio, heparina
- medicamentos que pueden disminuir la cantidad de potasio en sangre, tales como corticosteroides, algunos laxantes
- diuréticos (medicamentos para orinar), medicamentos para tratar la gota, como alopurinol, vitamina D terapéutica y suplementos de calcio, medicamentos para tratar la diabetes (antidiabéticos orales o insulina)
- otros medicamentos para disminuir la presión arterial, como los betabloqueantes o la metildopa, o medicamentos que estrechan sus vasos sanguíneos o estimulan su corazón, como la noradrenalina o la adrenalina
- medicamentos para aumentar los niveles de azúcar en sangre, como la diazoxida
- medicamentos para tratar el cáncer, como el metotrexato o la ciclofosfamida
- medicamentos para el dolor
- medicamentos para la artritis
- relajantes musculares, como la tubocurarina
- medicamentos anticolinérgicos, como atropina o biperidén
- amantadina (un medicamento para prevenir la gripe)
- colestiramina y colestipol (medicamentos usados para tratar niveles altos de lípidos en sangre)
- ciclosporina, un medicamento usado para evitar el rechazo de órganos trasplantados
- algunos antibióticos (tetraciclinas), los anestésicos y los sedantes
- carbamazepina, un medicamento usado para tratar las convulsiones.

Toma de Diovan Comp con los alimentos y bebidas

Puede tomar Diovan Comp con o sin alimentos.

Evite tomar alcohol hasta que no lo haya consultado a su médico. El alcohol puede disminuir todavía más su presión arterial y/o aumentar la posibilidad de mareos y sensación de debilidad.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

• Debe informar a su médico si sospecha que está embarazada (o que podría estarlo)

Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Diovan Comp antes de quedarse embarazada o tan pronto sepa que lo está, y le aconsejará que tome otro medicamento en lugar de Diovan Comp. No se recomienda el uso de Diovan Comp al inicio del embarazo, y no debe tomarse si está embarazada de más de 3 meses, porque puede causar daños graves a su bebé si se utiliza después del tercer mes de embarazo.

• Informe a su médico si se encuentra en período de lactancia o a punto de iniciarlo

No se recomienda el uso de Diovan Comp en las madres lactantes, y su médico puede elegir otro tratamiento para usted si desea iniciar la lactancia, especialmente si su bebé está recién nacido o fue prematuro.

Conducción y uso de máquinas

Antes de conducir un vehículo, usar herramientas o manejar máquinas, o llevar a cabo otras actividades que requieran concentración, asegúrese de conocer sus reacciones a los efectos de Diovan Comp. Al igual que muchos otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada, Diovan Comp puede causar, en raras ocasiones, mareos y afectar la capacidad de concentración.

Información importante sobre algunos de los componentes de Diovan Comp

[Para completar a nivel nacional]

3. CÓMO TOMAR DIOVAN COMP

Tome siempre Diovan Comp exactamente como le indique su médico. Esto le ayudará a conseguir los mejores resultados y disminuir el riesgo de efectos adversos. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Las personas con presión arterial elevada no notan a menudo ningún signo de la enfermedad; muchas se sienten de forma normal. Esto hace que sea muy importante acudir a sus citas con su médico, incluso si se siente bien.

Su médico le indicará exactamente cuantos comprimidos de Diovan Comp debe tomar. Dependiendo de cómo responda usted al tratamiento, su médico puede sugerir aumentar o disminuir la dosis.

- La dosis habitual de Diovan Comp es de un comprimido al día.
- No cambie la dosis ni interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico.
- Este medicamento se debe tomar a la misma hora todos los días, normalmente por las mañanas.
- Puede tomar Diovan Comp con o sin alimentos.
- Trague el comprimido con un vaso de agua.

Si toma más Diovan Comp del que debiera

Si nota un fuerte mareo y/o desmayo, tumbese y contacte con su médico inmediatamente.

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos, contacte con su médico, farmacéutico u hospital.

Si olvidó tomar Diovan Comp

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si es casi la hora de la dosis siguiente, omita la dosis olvidada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Diovan Comp

Si deja su tratamiento con Diovan Comp su hipertensión puede empeorar. No deje de tomar el medicamento a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Diovan Comp puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos adversos pueden producirse con ciertas frecuencias, que se definen a continuación:

- muy frecuentes: afectan a más de 1 de cada 10 pacientes
- frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes
- poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes,
- raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes
- muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren atención médica inmediata:

Deberá visitar a su médico inmediatamente si nota síntomas de angioedema, tales como:

- hinchazón en la cara, lengua o faringe
- dificultad para tragar
- urticaria y dificultad para respirar.

Otros efectos adversos incluyen:

Poco frecuentes

- tos
- presión arterial baja
- mareo
- deshidratación (con síntomas de sed, boca y lengua secas, reducción de la frecuencia de urinación, orina de color oscuro, piel seca)
- dolor muscular
- cansancio
- hormigueo o entumecimiento
- visión borrosa
- ruidos (p.ej. pitidos o zumbido) en los oídos

Muy raros

- mareo
- diarrea
- dolor en las articulaciones

Frecuencia no conocida

- dificultad al respirar
- disminución severa de la diuresis
- nivel bajo de sodio en la sangre (a veces con náuseas, cansancio, confusión, malestar, convulsiones)
- nivel bajo de potasio en sangre (a veces con debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal)
- nivel bajo de células blancas en la sangre (con síntomas como fiebre, infecciones en la piel, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones, debilidad)
- aumento del nivel de bilirrubina en sangre (que, en casos graves, puede provocar que la piel y los ojos se pongan amarillos)
- aumento del nivel de nitrógeno ureico y creatinina en sangre (que pueden indicar una funcionamiento anormal del riñón)
- aumento del nivel de ácido úrico en sangre (que, en casos graves, puede desencadenar un ataque de gota)
- síncope (desmayo)

Efectos adversos observados con valsartán o hidroclorotiazida por separado, pero no observados con Diovan Comp:

Valsartán

Poco frecuentes

- sensación de rotación
- dolor abdominal

Frecuencia no conocida

- erupción cutánea con o sin picor junto con alguno de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor en las articulaciones, dolor muscular, inflamación de los nódulos linfáticos y/o síntomas similares a los de la gripe
- erupción cutánea, manchas rojo-púrpura, fiebre, picor (síntomas de inflamación de los vasos sanguíneos)
- nivel bajo de plaquetas (a veces con sangrado o contusiones más frecuentes de lo habitual)
- nivel elevado de potasio en sangre (a veces con espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal)
- reacciones alérgicas (con síntomas como erupción cutánea, picor, urticaria, dificultad al respirar o tragar, mareo)
- hinchazón principalmente de la cara y la garganta; erupción cutánea; picor
- elevación de los valores de la función hepática
- disminución del nivel de hemoglobina y reducción del porcentaje de glóbulos rojos en la sangre (que, en casos graves, pueden ocasionar una anemia)
- insuficiencia renal

Hidroclorotiazida

Frecuentes

- erupción cutánea con picor y otros tipos de erupción
- disminución del apetito
- vómitos y náuseas leves
- mareo, mareo al levantarse
- impotencia

Raros

- hinchazón y ampollas en la piel (debido a una mayor sensibilidad al sol)
- estreñimiento, molestias en el estómago o intestinos, alteraciones del hígado (piel o ojos amarillos)
- latido irregular del corazón
- dolor de cabeza
- alteraciones del sueño
- tristeza (depresión)
- nivel bajo de plaquetas (a veces con sangrado o contusiones bajo la piel)

Muy raros

- inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas como erupción cutánea, manchas rojo púrpura, fiebre
- picor o enrojecimiento de la piel
- ampollas en los labios, ojos o boca
- descamación de la piel
- fiebre
- erupción facial asociada a dolor en las articulaciones
- trastornos musculares
- fiebre (lupus eritematoso cutáneo)
- dolor fuerte en la parte superior del estómago; ausencia o niveles bajos de diferentes tipos de células sanguíneas
- reacciones alérgicas graves
- dificultad para respirar
- infección pulmonar; falta de aliento

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE DIOVAN COMP

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Diovan Comp después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- [Declaraciones de condiciones de conservación: a completar a nivel nacional].
- No utilice Diovan Comp si observa que el envase está dañado o muestra signos de deterioro.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Diovan Comp

[Para completar a nivel nacional]

Aspecto del producto y contenido del envase

[Para completar a nivel nacional]

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

[Para completar a nivel nacional]

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

[Para completar a nivel nacional]