

LISA I

**RAVIMI(TE) NIMETUSTE, RAVIMVORMI(DE), TUGEVUS(T)E,
MANUSTAMISVIISI(DE), MÜÜGILOA HOIDJA(TE) LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Bulgaaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Bulgaaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Bulgaaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Bulgaaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Bulgaaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Küpros	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Küpros	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Küpros	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Tšehhi Vabariik	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tšehhi Vabariik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Tšehhi Vabariik	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tšehhi Vabariik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Tšehhi Vabariik	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tšehhi Vabariik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Taani	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Taani	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Taani	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Taani	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Taani	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Eesti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Eesti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Eesti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Eesti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Eesti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Soome	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Prantsusmaa	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Prantsusmaa	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Prantsusmaa	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Saksamaa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Dalзад (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Dalзад (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Dalзад (160+25) mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Kreeka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Dalзад (320+25) mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Ungari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Ungari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Ungari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Iirimaa	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Itaalia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaan + hüdroklorotiasiid	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Itaalia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaan + hüdroklorotiasiid	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Itaalia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Itaalia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Itaalia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaan + hüdroklorotiasiid	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Itaalia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Läti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Läti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Läti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Läti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Läti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Leedu	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Leedu	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Leedu	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Holland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Norra	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Norra	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Norra	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Norra	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Norra	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Poola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Poola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Poola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Poola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Poola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan	80/12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloo hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rumeenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimat filmate	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rumeenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimat filmate	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Rumeenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimete filmate	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Slovakkia	Novartis s.r.o. Prague Tšehhi Vabariik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Slovakkia	Novartis s.r.o. Prague Tšehhi Vabariik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Slovakkia	Novartis s.r.o. Prague Tšehhi Vabariik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Sloveenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Sloveenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Sloveenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Sloveenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Sloveenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Hispaania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Ühendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne
Ühendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

<u>Liikmesriik</u> <u>EL/EMP</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>INN</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus</u> <u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Ühendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ühendkuningriik	valsartaan + hüdroklorotiasiid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	õhukese polümeerikattega tabletid	suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

DIOVAN COMPI JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Diovan Comp sisaldab valsartaani ja hüdroklorotiasiidi. Valsartaan on suu kaudu manustatav angiotensiin II retseptori blokaator ja hüdroklorotiasiid on diureetikum. Nende ravimite kombinatsiooni saab kasutada patsientidel, kellel valsartaani monoterapia ei anna vererõhu reguleerimisel piisavat ravivastust.

Inimravimite komitee hindas Diovani ravimiteabe mitmeid lahknevusi.

Lõik 4.1 – Näidustused (heakskiidetud näidustused: vt III lisa)

„Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel“

2 faktoriaalse uuringu ja ravile mittereageerijatel tehtud 6 III faasi kliinilise uuringu tulemused näitavad, et valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni manustamine on essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel vererõhu vähendamisel efektiivne ning ei lisandu ohutuse ja talutavusega seotud probleeme. Valsartaani / hüdroklorotiasiidi efektiivsuspüsis ka pikaajalisel kasutamisel (1...3 aastat), ilma et oleks täheldatud lühiajalise raviga võrreldes olulisi täiendavaid kõrvalnähte. Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni taluti üldiselt hästi ning kõrvalnähtude ja ravimi kõrvaltoimete profiil vastas ravimiklassile. Komponentide ohutusprofiil on hästi tuntud. Kokkuvõttes soovitas inimravimite komitee kooskõlas Cozaar Compi hiljuti lõpule jõudnud esildismenetluse tulemustega, et selle näidustuse puhul asendatakse sõnad „angiotensiin II antagonist“ sõnaga „valsartaan“.

Inimravimite komitee võttis vastu järgmise sõnastuse:

„Diovan Compi fikseeritud annuse kombinatsioon on näidustatud patsientidele, kelle vererõhk ei allu piisavalt ravile üksnes valsartaani või üksnes hüdroklorotiasiidi monoterapiaga.“

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Selles lõigus tuvastas inimravimite komitee mitmeid lahknevusi.

Esimene lahknevus on seotud ettepanekuga kohandada annustamine suuremate annustega preparaatide jaoks, rõhutades, et ravimi vahetamine peaks toimuma ainult valsartaani monoterapiat saavatel patsientidel. Mõlema faktoriaalse uuringu tulemused ja hüpertensiooniravimite kliiniliste uuringute suunis toetavad vahetut üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile annustega 160/25 mg või 320/12,5...25 mg patsientidel, kelle vererõhk ei allu piisavalt ravile üksnes valsartaani või üksnes hüdroklorotiasiidi monoterapiaga.

Inimravimite komitee leidis, et ettepanek üle minna hüdroklorotiasiidi monoterapialt vahetult 160 mg või 320 mg valsartaani sisaldavale kombineeritud ravile ei olnud piisavalt põhjendatud ja eelistas annuse järk-järgulist kohandamist.

Teine lahendamata küsimus oli seotud annuse järk-järgulise kohandamisega. Et teatud osal patsientidest võib vererõhu küllaldase reguleerimise saavutada ka vaid ühe komponendi annuse suurendamisega ning, võttes arvesse mõlema komponendi annuse kohandamise kõrvalnähtude teatud ohutusprobleemi, soovitas inimravimite komitee korrigeerida muuta vaid ühe komponendi annust.

Inimravimite komitee võttis vastu järgmise sõnastuse:

„Diovan Comp X mg / Y mg soovitatav annus on üks õhukese polümeerkattega tablett üks kord ööpäevas. Soovitatav on annuse kohandamine üksikkomponentide kaupa. Igal juhul tuleb hüpertensiooni ja teiste kõrvalnähtude riski vähendamiseks järgida üksikkomponentide järgmisele annusele suurendamise kava.“

Kliiniliselt asjakohastel juhtudel võib patsientidel, kelle vererõhk ei allu piisavalt ravile üksnes valsartaani või üksnes hüdroklorotiasiidi monoterapiaga, kaaluda ka vahetut üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile, kuid eeldusel, et järgitakse üksikkomponentide soovitatavat annuse kohandamise kava.

Pärast ravi alustamist tuleb hinnata kliinilist vastust Diovan Compile ja kui ikka ei allu vererõhk ravile, võib annust suurendada, suurendades ühte kahest komponendist Diovan Compi suurima annuseni 320 mg / 25 mg.“

Kolmandana arutati probleemi, et vastastikuse tunnustamise menetluse käigus heaks kiidetud kehtiv ravimi omaduste kokkuvõtte piirab 160/25 mg ja 320/25 mg valsartaani / hüdroklorotiasiidi kasutamise patsientidele, kellel keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk on ≥ 100 mmHg.

Vastavalt hüpertensiooni Euroopa ravisuunistele (Mancia, *et al.*, Eur Heart J 2007;28(12):1462-536) ei ole see enam põhjendatud. Peale selle tuleb arvesse võtta valsartaani / hüdroklorotiasiidi 160/25 mg ja 320/25 mg preparaatide üldist soodsat kasulikkuse ja riski suhte profiili.

Kehtiva piirangu võimaliku eemaldamise hindamiseks analüüsis inimravimite komitee alarühmade analüüsist saadud efektiivsuse ja ohutuse andmeid patsientide kohta, kelle keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk enne ravi algust oli vastavalt kas <100 mmHg ja ≥ 100 mmHg.

Nõustades, et ravitoime oli algselt suurema vererõhuga patsientidel suurem, otsustas inimravimite komitee siiski, et valsartaani / hüdroklorotiasiidi 160/25 mg ja 320/25 mg preparaatide kasutamise piiramine vaid väga kõrge vererõhuga patsientidele ei ole enam õigustatud.

Neljas probleem oli seotud suurima toime saabumise ajaga. Inimravimite komitee nõustus, et ravivastuseta patsientide uuringutes täheldati kõigi tugevusega preparaatide korral nii väiksemat süstoolset kui ka diastoolset vererõhku 4.–8. nädalal kui faktoriaaluuringute korral.

Kliinilised andmed näitavad samas, et valsartaani / hüdroklorotiasiidi kõigi annuste antihüpertensiivne toime avaldub valdavalt juba 2 nädala jooksul ja suurim toime saavutatakse 4 nädala jooksul. Nende andmete toetuseks esitati kaks uuringut: platseebokontrollitud uuring ja valsartaani monoterapia ravivastuseta patsientide uuring.

Kokkuvõttes leppis inimravimite komitee kokku järgmise sõnastuse: „Antihüpertensiivne toime tekib valdavalt 2 nädala jooksul. Enamikul patsientidel täheldatakse suurimat toimet 4 nädala jooksul.

Mõnel patsiendil võib suurima toime saavutamiseks olla vaja 4–8-nädalast ravi. Seda peab arvesse võtma annuse kohandamisel.“

Ainult suurima annuse osas leppis inimravimite komitee kokku järgmise sõnastuse:

„Kui 8 ravinädala järel ei täheldata Diovan Comp 320 mg / 25 mg olulist lisatoimet, tuleb kaaluda ravi täiendava või muu antihüpertensiivse ravimiga (vt lõik 5.1).“

Maksapuudulikkuse kohta märgiti, et valdav osa valsartaanist elimineerub peamiselt muutumatuna sapi kaudu maksakliirensi teel. Võttes arvesse, et valsartaani ei tohi manustada raske maksapuudulikkusega, biliaarse tsirroosi ja kolestaasiga patsientidele, soovitas inimravimite komitee lisada vastavad viited lõikudesse 4.3, 4.4 ja 5.2.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Vastunäidustuste osas esinesid olulised lahknevused.

Osades liikmesriikides olid hõlmamata järgmised kõrvalnähud:

- *hepaatiline entsefalopaatia,*
- *sapiteede obstruktsioon,*
- *podagra,*
- *Addisoni tõbi.*

Need vastunäidustused kustutati parandatud ravimiteabest, sest inimravimite komitee leidis selleks piisavalt põhjendusi ja oli nende nelja kõrvalnähu eemaldamise osas üksmeelel.

Seoses Diovan Compi kasutamisega raseduse ja imetamise ajal otsustas inimravimite komitee parandatud ravimi omaduste kokkuvõtetest kõrvaldada vastunäidustuste hulgast imetamise.

Angiotensiin II retseptori antagonistid ei ole imetamise ajal vastunäidustatud. Kuigi hüdroklorotiasiidi eritub inimese rinnapiima, ei ole see põhjus imetamise lisamiseks vastunäidustuste hulka.

Lõik 4.4 – Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seoses naatriumpuuduse ja/või vähenenud vedelikumahuga patsientidega otsustas inimravimite komitee kustutada lõigu viimase lause, sest see on õpikuteave: „*Vedeliku- või elektrolüüdisakaalu häirest hoiatavad tunnused on suukuivus, janu, nõrkus, letargia, uimasus, rahutus, lihasvalud või -krambid, lihasnõrkus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired, nagu iiveldus või oksendamine.*“

Inimravimite komitee soovitas lõiku lisada fraasi „fotosensitiivsus hüdroklorotiasiidi suhtes“ koos vastavasisulisel viitega lõiku 4.8 ja lisada erihoiatuse kõrvalkilpnäärme funktsiooni uurimise suhtes. Erihoiatust sportlaste kohta kustutatakse, sest inimravimite komitee oli arvamisel, et ravimeid ei tohi kasutada sportimise eesmärkidel.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastavalt inimravimite komitee soovitusele on lisatud koostoime valsartaaniga ja koostoime hüdroklorotiasiidiga. Lisaks kustutati tetratsükliiniga koostoimet käsitlev lõik.

Seoses alkoholi ja Diovan Compi samaaegse kasutamisega arutati väidet „võib suurened ortostaatilise hüpotensiooni risk“.

Inimravimite komitee kaalus selle teabe mainimist valsartaani ja hüdroklorotiasiidi rakkudes haaramisel ja elimineerimisel osalevate transportvalkude lõigus. Müügiloa hoidja põhjendas transportvalkude osalemisega seotud teabe lisamata jätmist Diovan Compi ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 Diovani kohta tehtud esildise tulemusega.

Inimravimite komitee otsustas lisada Diovan Compi ühtlustatud ravimiteabesse koostoimed järgmiste ravimitega: „*Metformiin ja joodi sisaldavad kontrastained.*“

Lõik 4.6 – Rasedus ja imetamine

Angiotensiin II retseptori antagonistide (AIIRA) klassi kohta kehtiv rasedusaegset kasutamist käsitlev ühtlustatud sõnastus võeti vastu 2007. aasta oktoobris (Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse järelevalve töörühma soovitusel angiotensiinkonvertaasi (ACE) inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamise kohta raseduse ajal). Lõiku 4.6 kohandati vastavalt kvaliteedi uuringu andmete kommentaaridele Diovani ja selle klassi ravimite märgistuse kohta seoses angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamisega raseduse ajal.

Lugemislihtsuse huvides vaatas inimravimite komitee kõnealuse lõigu läbi ja otsustas lisada teabe tiasiidi kohta.

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Inimravimite komitee otsustas lisada kõrvalnähu *neerupuudulikkus* vastavalt Diovani ravimi omaduste kokkuvõttele. *Sünkoobi* lisamine lõiku 4.8 on samuti õigustatud. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõtete suunistele liigitas inimravimite komitee sünkoobi kõrvalnähtude sageduse kategooriasse „ei ole teada“.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine,
- müügiloo hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtteid, märgistust ja pakendi infolehte on hinnatud esitatud dokumentatsiooni ja komiteesisese teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta Diovan Compi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 80 mg /12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 320 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vt Lisa I – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 80 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 320 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

[Täidetakse riiklikult]

3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Diovan Comp fikseeritud annuste kombinatsioon on näidustatud patsientidele, kellel ei saavutata vererõhu piisavat langust valsartaani või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Diovan Comp X mg /Y mg soovitatav annus on üks õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas. Soovitatav võib olla üksikkomponentide annuse tiitrimine. Kõikidel juhtudel tuleb üksikkomponentide annust suurendada järk-järgult järgmise annuseni, et vähendada hüpotensiooni ja teiste kõrvaltoimete riski.

Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile patsientidel, kellel ei saavutata vererõhu piisavat langust valsartaani või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga, tingimusel, et järgitakse soovitatavat üksikkomponentide annuse tiitrimise järjekorda.

Diovan Comp'i toimet saavutatud kliinilist ravivastust tuleb hinnata pärast ravi alustamist ja kui ei saavutata vererõhu langust, annust võib suurendada ükskõik kumba komponendi annuse suurendamise teel maksimaalse annuseni Diovan Comp 320 mg/25 mg.

Antihüpertensiivne toime avaldub põhiliselt 2 nädala jooksul.

Enamikel patsientidel saabub maksimaalne toime 4 nädala jooksul. Kuid mõned patsiendid võivad selleks vajada 4...8 nädalat kestvat ravi. Sellega tuleb annuse tiitrimise ajal arvestada.

Kui Diovan Comp 320 mg/25 mg toimet ei ole soovitud lisatoimet ilmnenud 8 nädala möödudes, tuleb kaaluda täiendava või alternatiivse antihüpertensiivse ravimi kasutamist (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Diovan Comp'i võib võtta koos toiduga või ilma ning see tuleb neelata koos veega.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min) ei ole vaja annust muuta. Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Diovan Comp vastunäidustatud raske maksakahjustuse korral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega ilma kolestaasita patsientidel ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg. (vt lõik 4.4). Diovan Comp on vastunäidustatud raske maksakahjustuse korral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Lapsed

Diovan Comp ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus valsartaani, hüdroklorotiasiidi, teiste sulfoonamiidi derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksafunktsiooni kahjustus, biliaarne maksatsirroos ja kolestaas.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), anuuria.
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seerumi elektrolüütide sisalduse muutused

Valsartaan

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (hepariin jt) ei ole soovitatav. Vajaduse korral tuleb jälgida kaaliumitaset.

Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidiga ravi ajal on kirjeldatud hüpokaleemiat. Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse sage kontroll.

Ravi tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidiga on seostatud hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosiga. Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneeseemiat. Tiasiiddiureetikumid vähendavad kaltsiumi eritumist. Selle tagajärjel võib tekkida hüperkaltseemia.

Nagu kõikidel diureetilist ravi saavatel patsientidel, tuleb regulaarsete intervallide järel määrata seerumi elektrolüütide sisaldust.

Vähenenud naatriumisisalduse ja/või vedelikumahuga patsiendid

Tiasiiddiureetikume, sh hüdroklorotiasiidi saavaid patsiente tuleb jälgida vedeliku- või elektrolüütide tasakaalu häirete kliiniliste nähtude suhtes.

Raskekujulise naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel, nt kes saavad diureetikume suurtes annustes, võib Diovan Comp'iga ravi alustamisel harvadel juhtudel tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Organismi naatriumi- ja/või vedelikuvaegus tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Diovan Comp'iga.

Patsiendid raske kroonilise südamepuudulikkuse või muude seisunditega, millega kaasneb reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimulatsioon

Patsiendid, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raskekujulise südame paispuudulikkusega patsiendid), on ravi angiotensiinkonvertaasi inhibiitoritega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemiaga ning harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkusega. Diovan Comp'i kasutamist ei ole uuritud raske kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel.

Seepärast ei saa välistada, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tõttu võib ka Diovan Comp'i kasutamine olla seotud neerufunktsiooni häiretega. Diovan Comp'i ei tohi nendel patsientidel kasutada.

Neeruarteri stenoos

Diovan Comp'i ei tohi kasutada hüpertensiooni raviks ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel, sest neil võib suurened vere urea- ja seerumi kreatiniinisaldus.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi Diovan Comp'iga ravida, sest nende reniini-angiotensiini süsteem ei ole aktiveeritud.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia

Nagu kõigi teistegi vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema aordi- või mitraalklapi stenoosi või hüpertroofilise obstruktiivse kardiomiopaatia patsientidega.

Neerukahjustus

Annust ei ole vaja muuta neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõik 4.2). Diovan Comp'i kasutamisel neerukahjustusega patsientidel soovitatakse regulaarselt määrata seerumi kaaliumi-, kreatiniini- ja kusihappesisaldust.

Neeru siirdamine

Diovan Comp'i kasutamise ohutuse kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidele kogemused puuduvad.

Maksafunktsiooni kahjustus

Diovan Comp'i kasutamisel kerge kuni keskmise maksakahjustusega ilma kolestaasita patsientidel peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Muud ainevahetushäired

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuseid. Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Väljendunud

hüperkaltseemia võib olla hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Rasestuda kavatsevad patsiendid tuleb viia üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud, välja arvatud, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptorite antagonistidega peetakse oluliseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Üldine

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia või astmaga patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi vastastikkuse mõjuga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium

Liitiumi kasutamisel koos AKE inhibiitorite ja tiasiidiga (sh hüdrokloritiasiidi) on esinenud seerumi liitiumikontsentratsioonide pöördumatut tõusu ja toksilisust. Selle kombinatsiooni kasutamine ei ole soovitatav, kuna valsartaani ja liitiumi samaaegse kasutamise kohta kogemused puuduvad. Kui osutub vajalikuks seda kombinatsiooni kasutada, on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi liitiumitaset.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Diovan Comp võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet (nt AKE inhibiitorid, beeta blokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid).

Pressoorised amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)

Võimalik on pressoorsete amiinide toime nõrgenemine, mis siiski ei takista nende kasutamist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, kaasa arvatud selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape > 3 g päevas) ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ravimid MSPVAde toimel võib nõrgeneda nii angiotensiin II antagonistide kui ka hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivne toime, kuid neid kasutatakse samaaegselt. Peale selle võib Diovan Comp'i ja MSPVAde samaaegne kasutamine viia neerufunktsiooni halvenemise ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemiseni. Seepärast on soovitatav jälgida neerufunktsiooni ravi algul, samuti tagada patsiendi piisav hüdratsioon.

Valsartaaniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud ained, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust

Kui osutub vajalikuks kasutada koos valsartaaniga kaaliumisisaldust mõjutavat ravimit, on soovitatav jälgida vereplasma kaaliumisisaldust.

Koostoimed puuduvad

Valsartaani koostoime uuringutes ei ole valsartaanil leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ainetega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid. Digoksiinil ja indometatsiinil võivad esineda koostoimed Diovan Comp'is sisalduva hüdroklorotiasiidiga (vt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimeid).

Hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Ravimid, mis on seotud kaaliumi kaotuse ja hüpokaleemiaga

(nt kaliureetilised diureetikumid, kortikosteroidid, lahtistid, AKTH, amfoteritsiin, karbenoksoloon, penitsilliin G, salitsüülhape ja derivaadid). Kui neid ravimeid määratakse koos hüdroklorotiasiidi-valsartaani kombinatsiooniga, on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine. Need ravimid võivad tugevdada hüdroklorotiasiidi toimet seerumi kaaliumisisaldusele (vt lõik 4.4).

Ravimid, mille manustamise tagajärjel võib tekkida torsade de pointes

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokiniin, disopüramiid)
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid)
- Mõned psühhoosivastased ravimid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, levomepromasiin, trifluoperasiin, tsüamemasiin, sulpiriid, sultopriid, amisulpriid, tiapriid, pimosiid, haloperidool, droperidool)
- Muud (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, i.v. erütromütsiin, halofantriin, ketanseriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, terfenadiin, i.v. vinkamiin)

Hüpokaleemia ohu tõttu tuleb hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult manustada koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda torsade de pointes'i tekke.

Digitaalse glükosiidid

Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneesemia võivad soodustada digitaalsest põhjustatud südame rütmihäirete teket.

Kaltsiumisoolad ja D-vitamiin

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist.

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed preparaadid ja insuliin)

Tiasiidravi võib mõjutada glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutuda diabeedivastase ravimi annuse korrigeerimine.

Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

Beeta-blokaatorid ja diasoksiid

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.

Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpüraasoon, allopurinool)

Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpüraasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusereaktsioonide esinemissagedust.

Antikoliinergilised ravimid (nt atropiin, biperideen)

Antikoliinergiliste ravimite toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurened seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu.

Amantadiin

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.

Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi imendumine väheneb ioonvahetusvaikude juuresolekul.

Tsütotoksilised ravimid (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat)

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet.

Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada kuraare derivaatide toimet.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.

Alkohol, anesteetikumid ja rahustid

Ortostaatiline hüpotensioon võib tugevneda.

Metüüldopa

Metüüldopa ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel kasutamisel on esinenud hemolüütilise aneemia üksikjuhte.

Karbamasepiin

Hüdroklorotiasiidi koos karbamasepiiniga saavatel patsientidel võib tekkida hüponatreemia. Neid patsiente tuleb seetõttu informeerida hüponatreemiliste reaktsioonide tekkevõimalusest ning neid vastavalt jälgida.

Joodi sisaldavad kontrastained

Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suuri joodiannuseid sisaldavate preparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Valsartaan

Angiotensiin II retseptorite antagonistide ei ole soovitatav kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptorite antagonistide kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse tekkimise ohu kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole võimaldanud järeldusi teha; riski vähest suurenemist ei saa siiski välistada. Kuigi angiotensiin II retseptorite inhibiitorite (AIIRAd) kasutamisega seotud ohu kohta puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed, võib samasuguseid ohte esineda ka selle ravimirühma puhul. Rasestuda kavatsevad patsiendid tuleb viia üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud, välja arvatud, kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptorite antagonistidega peetakse oluliseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

Angiotensiin II retseptorite antagonisti kasutamine teisel ja kolmandal trimestril tekitab teadaolevalt toksilisust inimese lootel (neerufunktsiooni halvenemine, oligohüdramnioos, kolju aeglasem luustumine) ja vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt ka lõik 5.3).

Kui angiotensiin II retseptorite antagonisti on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav kontrollida ultraheliga neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptorite antagonisti, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplatseentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeeniat.

Imetamine

Valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad. Hüdroklorotiasiid eritub rinnapiima. Seetõttu ei soovitata Diovan Comp'i imetamise ajal kasutada. Eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Diovan Comp'i toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Auto juhtimisel ja masinate käsitsemisel tuleb võtta arvesse, et vahetevahel võib tekkida peeringlust või roidumust.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on organsüsteemi klasside kaupa toodud kliinilistes uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimed ja laboratoorsed leiud, mida esineb sagedamini valsartaani pluss hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseeboga, ning üksikud turustamisjärgsed teated. Ravi ajal valsartaani/hüdroklorotiasiidiga võivad tekkida kõrvaltoimed, mida teadaolevalt esineb kumbagi komponendi eraldi kasutamisel, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse järgi, kõige sagedasem esimesena, järgmise klassifikatsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Table 1. Valsartaan/hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete esinemissagedus

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt	Dehüdratsioon
-----------	---------------

Närvisüsteemi häired

Väga harv	Peeringlus
Aeg-ajalt	Paresteesia, minestus
Tadmata	Sünkoop

Silma kahjustused

Aeg-ajalt	Ähmane nägemine
-----------	-----------------

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt	Kohin kõrvus
-----------	--------------

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt	Hüpotensioon
-----------	--------------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt	Köha
Tadmata	Mittekardiogeenne kopsuturse

Seedetrakti häired

Väga harv	Kõhulahtisus
Lihaskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Lihaskoe
Väga harv	Liigesvalu
Neerude ja kuseteede häired	
Teadmata	Neerufunktsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt	Väsimus
Uuringud	
Teadmata	Seerumi kusihappesisalduse suurenemine, seerumi bilirubiini- ja kreatiniinisalduse suurenemine, hüpokaleemia, hüponatreemia, vere ureaalämmastiku taseme tõus, neutropeenid

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Kumbagi üksikkomponenti puhul eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed võivad olla ka Diovan Comp'i võimalikud kõrvaltoimed, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või ravimi müügilestu järgsel perioodil.

Table 2. Valsartaani kõrvaltoimete esinemissagedus

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Teadmata	Hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti langus, trombotsütopeenid
Immuunsüsteemi häired	
Teadmata	Muud ülitundlikkus-/allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud seerumitõbi
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Teadmata	Seerumi kaaliumisisalduse suurenemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Vertiigo
Vaskulaarsed häired	
Teadmata	Vaskuliit
Seedetrakti häired	
Aeg-ajalt	Kõhuvalu
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Teadmata	Angioödem, lööve, sügelus
Neerude ja kuseteede häired	
Teadmata	Neerupuudulikkus

Table 3. Hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete esinemissagedus

Hüdroklorotiasiidi on laialdaselt kasutatud palju aastaid, sageli suuremates kui Diovan Comp'is sisalduvates annustes. Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud tiasiiddiureetikume (sh hüdroklorotiasiidi) monoterapiaga saanud patsientidel:

Vere ja lümfisüsteemi häired	
Harv	Trombotsütopeenid, mõnikord koos purpuriga
Väga harv	Agranulotsütoos, leukopeenia, hemolüütiline aneemia, luuüdi depressioon
Immuunsüsteemi häired	
Väga harv	Ülitundlikkusreaktsioonid
Psühhiaatrilised häired	
Harv	Depressioon, unehäired

Närvisüsteemi häired

Harv

Peavalu

Südame häired

Harv

Südame rütmihäired

Vaskulaarsed häired

Sage

Posturaalne hüpotensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv

Respiratoorne distress, sh pneumoniit ja kopsuturse

Seedetrakti häired

Sage

Isutus, kerge iiveldus ja oksendamine

Harv

Kõhukinnisus, ebamugavustunne seedetraktis

Väga harv

Pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Harv

Intrahepaatiline kolestaas või ikterus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage

Urtikaaria või muud lööbe vormid

Harv

Fotosensibilisatsioon

Väga harv

Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs, naha erütematoosse luupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosse luupuse reaktiveerumine

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage

Impotentsus

4.9 ÜleannustamineSümptomid

Valsartaani üleannustamine võib põhjustada märgatavat hüpotensiooni, mis võib viia teadvuse nõrgenemise, vereringe kollapsi ja/või šokiseisundini. Lisaks võivad tekkida järgmised hüdroklorotiasiid-komponendi üleannustamisest tingitud nähud ja sümptomid: iiveldus, somnolentsus, hüpovoleemia ja elektrolüütide tasakaalu häired, mis on seotud südame rütmihäirete ja lihasspasmidega.

Ravi

Ravimeetmed sõltuvad manustamisajast ning sümptomite liigist ja raskusastmest, millest tähtsaim on vereringe stabiliseerimine.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamavasse asendisse ning asendada kiiresti soola- ja vedelikukaotus.

Suure seonduvuse tõttu plasmavalkudega ei ole valsartaan eemaldatav hemodialüüsi teel, samal ajal kui hüdroklorotiasiid on dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: Angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid, valsartaan ja diureetikumid; ATC-kood: C09DA03.

Valsartaan/hüdroklorotiasiid

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (14,9/11,3 mmHg) võrreldes 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (5,2/2,9 mmHg) ja 25 mg hüdroklorotiasiidiga (6,8/5,7 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk

<90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (60%) kui 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (25%) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (27%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 80 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (9,8/8,2 mmHg) võrreldes 80 mg valsartaani (3,9/5,1 mmHg) ja 160 mg valsartaaniga (6,5/6,2 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (51%) kui 80 mg valsartaani (36%) ja 160 mg valsartaani (37%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni (16,5/11,8 mmHg) kasutamisel võrreldes platseebo (1,9/4,1 mmHg) ning nii 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (7,3/7,2 mmHg) kui ka 80 mg valsartaaniga (8,8/8,6 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel (64%) võrreldes platseebo (29%) ja hüdroklorotiasiidiga (41%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (12,4/7,5 mmHg) võrreldes 25 mg hüdroklorotiasiidiga (5,6/2,1 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (vererõhk <140/90 mmHg või süstoolse vererõhu langus ≥ 20 mmHg või diastoolse vererõhu langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (50%) kui 25 mg hüdroklorotiasiidi (25%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 160 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) kui ka 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 160 mg valsartaaniga (8,7/8,8 mmHg). Vererõhu languse erinevus 160/25 mg ja 160/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/25 mg (68%) ja 160/12,5 mg (62%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 160 mg valsartaani (49%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) ja 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes platseebo (1,9/4,1 mmHg) ning vastavate monoterapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hüdroklorotiasiidi (12,7/9,3 mmHg) ja 160 mg valsartaaniga (12,1/9,4 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/25 mg (81%) ja 160/12,5 mg (76%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseebo (29%) ja vastavate monoterapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (41%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (54%) ja 160 mg valsartaaniga (59%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (12,4/7,5 mmHg) võrreldes 25 mg hüdroklorotiasiidiga (5,6/2,1 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (vererõhk <140/90 mmHg või süstoolse vererõhu langus ≥ 20 mmHg või diastoolse vererõhu langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (50%) kui 25 mg hüdroklorotiasiidi (25%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 160 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) kui ka 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 160 mg valsartaaniga (8,7/8,8 mmHg). Vererõhu languse erinevus 160/25 mg ja 160/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/25 mg (68%) ja 160/12,5 mg (62%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 160 mg valsartaani (49%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) ja 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes platseebo (1,9/4,1 mmHg) ning vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hüdroklorotiasiidi (12,7/9,3 mmHg) ja 160 mg valsartaaniga (12,1/9,4 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/25 mg (81%) ja 160/12,5 mg (76%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseebo (29%) ja vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (41%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (54%) ja 160 mg valsartaaniga (59%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 320 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) kui ka 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 320 mg valsartaaniga (6,1/5,8 mmHg).

Süstoolse vererõhu languse erinevus 320/25 mg ja 320/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (75%) ja 320/12,5 mg (69%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 320 mg valsartaani (53%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) ja 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes platseebo (7,0/5,9 mmHg) ning vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hüdroklorotiasiidi (14,5/10,8 mmHg) ja 320 mg valsartaaniga (13,7/11,3 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (85%) ja 320/12,5 mg (83%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseebo (45%) ja vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (60%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (66%) ja 320 mg valsartaaniga (69%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 320 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) kui ka 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 320 mg valsartaaniga (6,1/5,8 mmHg).

Süstoolse vererõhu languse erinevus 320/25 mg ja 320/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (75%) ja 320/12,5 mg (69%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 320 mg valsartaani (53%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) ja 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg)

kombinatsiooni kasutamisel võrreldes platseebo (7,0/5,9 mmHg) ning vastavate monoterapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hüdroklorotiasiidi (14,5/10,8 mmHg) ja 320 mg valsartaaniga (13,7/11,3 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (85%) ja 320/12,5 mg (83%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseebo (45%) ja vastavate monoterapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (60%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (66%) ja 320 mg valsartaaniga (69%).

Valsartaani + hüdroklorotiasiidi kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis seerumi kaaliumisisalduse annusest sõltuv vähenemine. Seerumi kaaliumisisalduse vähenemine tekkis sagedamini hüdroklorotiasiidi annuses 25 mg kui 12,5 mg saanud patsientidel. Valsartaani/hüdroklorotiasiidi kontrollitud kliinilistes uuringutes nõrgenes hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust langetav toime valsartaani kaaliumi säästva toime mõjul.

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasulik toime kardiovaskulaarsele suremusele ja haigestumusele on praegu teadmata.

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse riski.

Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. See avaldab selektiivset toimet AT₁-retseptori alatüübile, millest tulenevad angiotensiin II teadaolevad toimed. Valsartaani poolt põhjustatud AT₁-retseptorite blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse tõus plasmas võib stimuleerida blokeerimata AT₂-retseptoreid, mis ilmselt tasakaalustab AT₁-retseptorite toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT₁-retseptoritele ja on tunduvalt suurem afiinsus (umbes 20 000 korda) AT₁-retseptorite suhtes kui AT₂-retseptorite suhtes. Valsartaan teadaolevalt ei inhibeeri ega blokeeri teisi hormoonretseptoreid ega ionikanaleid, mis on olulised südame ja veresoonkonna regulatsioonis.

Valsartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks ja degradeerib bradükiniini. Kuna puudub toime angiotensiinkonverteasile ja bradükiniini või substants P toime tugevnemisele, ei ole tõenäoline, et angiotensiin II antagonistid põhjustaksid köha. Kliinilistes uuringutes, kus valsartaani võrreldi AKE inhibiitoriga, oli valsartaani kasutamisel kuiva köha esinemissagedus märkimisväärselt väiksem ($P < 0,05$) kui AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel (vastavalt 2,6% ja 7,9%). Kliinilises uuringus patsientidega, kellel AKE inhibiitoriga ravi ajal oli esinenud kuiv köha, tekkis köha 19,5% valsartaani saanud patsientidest ja 19% tiasiiddiureetikumi saanud patsientidest, võrreldes 68,5% AKE inhibiitorit saanud patsientidega ($P < 0,05$).

Valsartaani manustamise tulemusena hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu. Enamikul patsientidel avaldub antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist ning vererõhu maksimaalne langus saavutatakse 4-6 tunni jooksul. Antihüpertensiivne toime püsib rohkem kui 24 tunni jooksul pärast annust. Korduval manustamisel saavutatakse maksimaalne vererõhu langus ükskõik millise annuse toimeel üldjuhul 2...4 nädala jooksul ja see püsib pikaajalise ravi käigus. Hüdroklorotiasiidiga kombineerimisel saavutati oluline täiendav vererõhu langus.

Diovan Comp'i järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina hüpertensiooni ega kõrvaltoimeid. II tüüpi diabeediga ja mikroalbuminuuriaga hüpertensiivsetel patsientidel vähendas valsartaan albumiini eritumist uriiniga. Uuringus MARVAL (mikroalbuminuuria vähendamine valsartaaniga) hinnati albumiini uriiniga eritumise vähenemist valsartaani kasutamisel (80-160 mg üks kord päevas), võrreldes amlodipiiniga (5-10 mg üks kord päevas) 332-l II tüüpi diabeediga patsiendil (keskmine vanus: 58 aastat; 265 meest), kellel oli mikroalbuminuuria (valsartaan: 58 µg/min; amlodipiin: 55,4 µg/min), normaalne või kõrge vererõhk ning neerufunktsioon säilinud (vere kreatiniinitase < 120 µmol/l). Pärast 24-nädalast ravi oli albumiini uriiniga eritumine vähenenud valsartaani kasutamisel ($p < 0,001$) 42% võrra (-24,2 µg/min; 95% usaldusvahemik: -40,4 kuni -19,1) võrra ja amlodipiini kasutamisel ligikaudu 3% (-1,7 µg/min; 95% usaldusvahemik: -5,6 kuni 14,9) võrra, kuigi

vererõhu langus oli mõlemas rühmas sarnane. Uuringus DROP (proteinuuria vähendamine Diovaniga) uuriti täiendavalt valsartaani efektiivsust albumiini uriiniga eritumise vähendamisel 391 hüpertensiivsel patsiendil (vererõhk = 150/88 mm Hg), kellel oli II tüüpi diabeet ja albuminuuria (keskmiselt = 102 µg/min; 20-700 µg/min) ning neerufunktsioon säilinud (keskmine seerumi kreatiniinitase = 80 µmol/l). Patsiendid randomiseeriti valsartaani 3 annuse järgi (160, 320 või 640 mg üks kord päevas) rühmadesse ja said ravi 30 nädalat. Uuringu eesmärk oli määrata kindlaks valsartaani optimaalne annus albumiini uriiniga eritumise vähendamiseks hüpertensiivsetel patsientidel, kellel oli II tüüpi diabeet. 30 nädala möödumisel vähenes albumiini uriiniga eritumine protsentides oluliselt: valsartaan 160 mg kasutamisel 36%, võrreldes uuringu algusega (95% usaldusvahemik: 22-47%) ja valsartaan 320 mg kasutamisel 44% võrra (95% usaldusvahemik: 31-54%). Järeldati, et 160-320 mg valsartaani vähendas II tüüpi diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel albumiini eritumist uriiniga kliiniliselt olulisel määral.

Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses vääntorukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na⁺Cl⁻ sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl⁻ saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Reniini-aldosterooni lüli vahendab angiotensiin II, seega on valsartaani samaaegsel manustamisel seerumi kaaliumisisalduse langus vähem väljendunud kui hüdroklorotiasiidi monoterapija puhul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Valsartaan/hüdroklorotiasiid

Koos valsartaaniga manustamisel väheneb hüdroklorotiasiidi süsteemne saadavus umbes 30%. Hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta märkimisväärselt valsartaani kineetikat. Täheldatud koostoimel ei ole mõju valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud kasutamisele, sest kontrollitud kliinilistes uuringutes on tõestust leidnud ilmne antihüpertensiivne toime, mis on suurem kui kumbagi toimeaine eraldi kasutamisel või platseebo puhul.

Valsartaan

Imendumine

Maksimaalseid kontsentratsioone vereplasmas täheldati 2-4 tunni jooksul pärast valsartaani suukaudset manustamist ainsa ravimina. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Valsartaani manustamisel koos toiduga väheneb valsartaani kontsentratsioonikõvera alune piirkond (AUC) ligikaudu 40% ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas ligikaudu 50%, kuigi 8 tundi pärast manustamist ei erine valsartaani plasmakontsentratsioonid patsientide gruppides, kes võtsid ravimit toiduga või tühja kõhuga. See AUC vähenemine ei ole seotud toime kliiniliselt olulise vähenemisega, seetõttu võib valsartaani manustada kas toiduga või ilma.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult seerumi valkudega (94-97%), põhiliselt seerumi albumiiniga.

Biotransformatsioon

Valsartaan ei läbi olulist biotransformatsiooni, sest metaboliitidena väljub vaid ligikaudu 20% annusest. Plasmas on leitud väheses kontsentratsioonis hüdroksümetaboliiti (alla 10% valsartaani kõveraalusest pindalast). See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Eritumine

Valsartaanil on multieksponentsiaalne lagunemiskineetika ($t_{1/2\alpha} < 1$ tund ja $t_{1/2\beta}$ ligikaudu 9 tundi). Valsartaan elimineerub eelkõige roojaga (ligikaudu 83% annusest) ja uriiniga (ligikaudu 13% annusest), põhiliselt muutumatul kujul. Pärast intravenooset manustamist on valsartaani plasmakliirens ligikaudu 2 l tunnis ja neerukliirens 0,62 l tunnis (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

Hüdroklorotiasiid

Imendumine

Pärast suukaudse annuse manustamist imendub hüdroklorotiasiid kiiresti ($t_{\max}$ umbes 2 tundi), imendumine on sarnane pärast suspensiooni ja tablettide manustamist. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 60...80%. Toidu samaaegsel manustamisel on kirjeldatud nii hüdroklorotiasiidi süsteemse saadavuse suurenemist kui ka vähenemist võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Need toimed on vähe väljendunud ja neil on minimaalne kliiniline tähtsus. Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ja üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne.

Jaotumine

Jaotumise ja eritumise osas on üldjuhul kirjeldatud kahefaasilist kineetikat. Jaotusruumala on 4...8 l/kg.

Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selles sisaldus on 1,8 korda suurem kui plasmas.

Eritumine

Üle 95% hüdroklorotiasiidi imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse. Terminaalne poolväärtusaeg on 6...15 tundi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Mõnel eakal uuringus osalejatel täheldati valsartaani mõnevõrra suuremat süsteemset ekspositsiooni kui noortel uuringus osalejatel; see ei olnud siiski kliiniliselt oluline.

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Neerukahjustus

Diovan Comp'i soovitatavat annust ei ole vaja muuta patsientidel kreatiniini kliirensiga 30...70 ml/min.

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja dialüüsi saavatel patsientidel puuduvad andmed Diovan Comp'i kasutamise kohta. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole dialüüsi teel eemaldatav, samal ajal kui hüdroklorotiasiid on dialüüsitav.

Hüdroklorotiasiidi renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse. Nagu on oodata peamiselt neerude kaudu erituva ravimi puhul, on neerufunktsioonil märkimisväärne mõju hüdroklorotiasiidi kineetikale (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Farmakokineetika uuringus, kus osalesid kerge ($n=6$) kuni mõõduka ($n=5$) maksafunktsiooni häirega patsiendid, suurenes valsartaani ekspositsioon ligikaudu 2 korda tervete vabatahtlikega võrreldes. Puuduvad andmed valsartaani kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõik 4.3). Maksahaigusel ei ole olulist mõju hüdroklorotiasiidi farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudselt manustatud valsartaani-hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalsed toksilisust uuriti rottide ja küünisahvidega läbi viidud kuni kuus kuud kestnud uuringutes. Ei ilmnenud leide, mis välistaksid terapeutiliste annuste kasutamist inimestel.

Kombinatsiooni poolt kroonilise toksilisuse uuringutes esile kutsutud muutused on suure tõenäosusega põhjustatud valsartaanist. Toksilisuse sihtorgan oli neer, reaktsioon oli enam väljendunud küünisahvil kui rotil. Kombinatsioon põhjustas neerukahjustust (nefroopaatia koos tubulaarse basofiiliaga, plasma urea- ja kreatiniini- ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, uriinimahu suurenemine ja elektrolüütide sisalduse tõus uriinis 30 mg/kg/päevas valsartaani + 9 mg/kg/päevas hüdroklorotiasiidi manustamisel rottidele ja 10 + 3 mg/kg/päevas manustamisel küünisahvidele), arvatavasti neerude hemodünaamika muutmise teel. Rottidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,3 ja 1,2 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Valsartaani-hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni suured annused põhjustasid punavere näitajate langust (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit alates annusest 100 + 31 mg/kg/päevas rottidel ja 30 + 9 mg/kg/päevas küünisahvidel). Rottidel kasutatud annused on vastavalt 3,0 ja 12 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Küünisahvidel täheldati maolimaskesta kahjustust (alates annusest 30 + 9 mg/kg/päevas). Kombinatsioon viis ka neerudes aferentsete arterioolide hüperplaasia tekkimiseni (annuses 600 + 188 mg/kg/päevas rottidel ja alates annusest 30 + 9 mg/kg/päevas küünisahvidel). Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. Rottidel kasutatud annused on vastavalt 18 ja 73 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Ülalmainitud toimed tunduvad olevat tingitud valsartaani suurte annuste farmakoloogilisest toimest (angiotensiin II poolt indutseeritud reniini vabanemise inhibeerimise blokaad koos reniini produtseerivate rakkude stimulatsiooniga) ning neid esineb ka AKE inhibiitorite kasutamisel. Nendel leidudel ei tundu olevat tähtsust valsartaani terapeutiliste annuste kasutamisel inimestel.

Valsartaani-hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei ole uuritud mutageensuse, kromosoomi aberratsioonide või kartsinogeensuse suhtes, kuna puuduvad andmed koostoimete kohta kahe toimeaine vahel. Kuid nimetatud uuringud on läbi viidud valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga eraldi ning ei ole täheldatud mutageensuse, kromosoomi aberratsioonide või kartsinogeensuse ilminguid.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnas järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m² alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg). Sarnaseid leide on täheldatud valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel rottidel ja küülikutel. Embrüo/loote arengu (II segmendi) uuringutes, kus valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutati rottidel ja küülikutel, ei täheldatud teratogeensuse ilminguid; siiski on täheldatud emaslooma mürgistusega seotud fetotoksilisust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

[Täidetakse riiklikult]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse riiklikult]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse riiklikult]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 80 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 320 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsartaan/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 80 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 320 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[Täidetakse riiklikult]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

[Vt Lisa I – täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 80 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 320 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) 320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Valsartaan/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vt Lisa I – täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) **80 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) **160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) **160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**
Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) **320 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

Diovan Comp ja sarnased nimetused (vt Lisa I) **320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

[Vt Lisa I – täidetakse riiklikult]

Valsartaan/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Diovan Comp ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Diovan Comp'i võtmist
3. Kuidas Diovan Comp'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Diovan Comp'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON DIOVAN COMP JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Diovan Comp õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad kahte toimeainet, mida nimetatakse valsartaaniks ja hüdroklorotiasiidiks. Mõlemad toimeained aitavad langetada kõrget vererõhku (hüpertensioon).

- **Valsartaan** kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse "angiotensiin II retseptorite antagonistideks" ning mis aitavad kõrget vererõhku kontrolli all hoida. Angiotensiin II on aine organismis, mis põhjustab veresoonte pingule tõmbumist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Valsartaani toime seisneb angiotensiin II blokeerimises. Selle tulemusena veresooned lõdveneivad ja vererõhk langeb.
- **Hüdroklorotiasiid** kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tiasiiddiureetikumideks (nimetatakse ka "vett väljavivateks tablettideks"). Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mille tulemusena alaneb samuti vererõhk.

Diovan Comp'i kasutatakse kõrgvererõhu raviks, mille piisavat langust ei ole õnnestunud saavutada ainult ühe ravimi kasutamisel.

Kõrge vererõhk suurendab südame ja arterite koormust. Ravimata jätmisel võib see kahjustada aju, südame ja neerude veresoone ning põhjustada insulti või südame- või neerupuudulikkust. Kõrge vererõhk suurendab infarktiriski. Vererõhu langetamine normaalse tasemeni vähendab nende häirete tekkeriski.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE DIOVAN COMP'I VÕTMIST

Ärge võtke Diovan Comp'i:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) valsartaani, hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (hüdroklorotiasiidiga keemiliselt sarnased ained) või Diovan Comp'i mõne koostisosa suhtes.
- kui te olete **üle 3 kuu rase** (ka raseduse alguses on parem Diovan Comp'i mitte kasutada – vt lõik raseduse kohta).
- kui teil on **tõsine** maksahaigus.
- kui teil on **tõsine** neeruhaigus.
- kui te ei ole võimeline urineerima.
- kui te saate dialüüsravi („kunstneer“).
- kui teie vere kaaliumi- või naatriumisisaldus on normaalsest madalam või kaltsiumisisaldus ravist hoolimata normaalsest kõrgem.
- kui teil on podagra.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit võtke ja pidage nõu oma arstiga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Diovan Comp

- kui te võtate kaaliumi säästvaid ravimeid, kaaliumipreparaate, kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid või teisi vere kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid, nagu hepariin. Arst võib regulaarselt kontrollida teie vere kaaliumisisaldust.
- kui teie veres on madal kaaliumisisaldus.
- kui teil esineb kõhulahtisus või tugev oksendamine.
- kui te võtate suurtes annustes vett väljaviivaid tablette (diureetikumid).
- kui teil on raske südamehaigus.
- kui teil esineb neeruarteri ahenemine.
- kui teile on hiljuti siirdatud uus neer.
- kui teil on hüperaldosteronism. Selle haiguse puhul toodavad teie neerupealised liiga palju hormoon aldosteroon. Sellisel juhul ei ole Diovan Comp'i kasutamine soovitatav.
- kui te põete maksa- või neeruhaigust.
- kui teil esineb palavik, lööve ja liigesevalu, mis võivad olla süsteemse erütematoosse luupuse nähtudeks (SLE, niinimetatud autoimmuunhaigus).
- kui teil on suhkurtõbi, podagra, kõrge kolesterooli- või rasvade sisaldus veres.
- kui teil on esinenud allergilisi reaktsioone teiste selle klassi (angiotensiin II retseptorite antagonistid) vererõhku langetavate ravimite kasutamisel või kui teil esineb allergia või astma.
- suurenedes võib naha tundlikkus päikese suhtes.

Diovan Comp'i kasutamine lastel ja noorukitel (alla 18 eluaasta) ei ole soovitatav.

Kui te arvate, et olete rase (või võite rasestuda), peate sellest rääkima oma arstile. Diovan Comp'i ei soovitata kasutada raseduse alguses ning seda ei tohi kasutada juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest selles raseduse staadiumis kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust (vt lõik raseduse kohta).

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Diovan Comp'i võtmine koos teatavate teiste ravimitega võib mõjutada selle toimet. Seetõttu võib osutuda vajalikuks muuta annust, võtta muid ettevaatusabinõusid või mõnel juhul ühe ravimi kasutamine katkestada. Eriti kehtib see järgmiste ravimite kohta:

- liitium, mida kasutatakse teatud tüüpi psühhiaatriliste haiguste raviks
- ravimid, mis mõjutavad või mille toimet võib mõjutada vere kaaliumisisaldus, nagu digoksiin, südame rütmihäirete ravim, mõned psühhosüstastased ravimid

- ravimid, mille toimele võib suurendada vere kaaliumisisaldus, nt kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid, hepariin
- ravimid, mille toimele võib vähendada vere kaaliumisisaldus, nt kortikosteroidid, mõned lahtistid
- diureetikumid (vett väljaviivad tabletid), podagra ravimid (nt allopurinool), D-vitamiini ja kaltsiumi ravipreparaadid, suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid või insuliinid)
- muud vererõhku langetavad ravimid, nagu beeta-blokaatorid või metüüldopa, või veresooni ahendavad või südamegevust stimuleerivad ravimid, nagu noradrenaliin või adrenaliin
- veresuhkru taset tõstvad ravimid, nt diasoksiid
- vähiravimid, nagu metotreksaat või tsüklofosfamiid
- valuvaigistid
- artriidiravimid
- lihaseid lõõgastavad ravimid, nt tubokurariin
- antikoliinergilised ravimid, nt atropiin või biperideen
- amantadiin (ravim, mida kasutatakse gripi ennetamiseks)
- kolestüramiin ja kolestipool (ravimid, mida kasutatakse vereraskvete kõrge taseme langetamiseks)
- tsüklosporiin, mida kasutatakse elundisiirdamise järgselt siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks
- mõned antibiootikumid (tetratsükliinid), anesteetikumid ja rahustid
- karbamasepiin, mida kasutatakse krampide raviks

Diovan Comp'i võtmine koos toidu ja joogiga

Diovan Comp'it võib võtta koos toiduga või ilma.

Hoiduge alkoholi tarvitamisest, kuni olete rääkinud oma arstiga. Alkohool võib põhjustada vererõhu suuremat langust ja/või suurendada riski pearingluse või minestuse tekkeks.

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- **peate rääkima oma arstile, kui te arvate, et olete rase (või võite rasestuda).**

Arst soovib teil üldjuhul enne rasestumist või niipea kui teate, et olete rase, Diovan Comp'i kasutamise katkestada ning võtta Diovan Comp'i asemel teist ravimit. Diovan Comp'i kasutamine ei ole soovitatav raseduse algetapil ning seda ei tohi kasutada rohkem kui 3-kuulise raseduse ajal, sest ravimi kasutamine pärast kolmandat raseduskuud võib imikut tõsiselt kahjustada.

- **rääkige oma arstile, kui te imetate või kavatsete oma last imetada.**

Imetamise ajal ei ole soovitatav Diovan Comp'it kasutada ja arst võib valida teile muu ravimi, kui soovite imetamist jätkata, eriti kui teil on vastsündinu või enneaegselt sündinud laps.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enne sõiduki juhtimist, tööriistade või masinate käsitsemist või muid keskendumist nõudvaid tegevusi veenduge, et teate, millist toimet Diovan Comp teile avaldab. Nagu paljud teisedki vererõhuravimid, võib Diovan Comp põhjustada harvadel juhtudel peeringlust ja kahjustada keskendumisvõimet.

Oluline teave mõningate Diovan Comp'i koostisainete suhtes

[Täidetakse riiklikult]

3. KUIDAS DIOVAN COMP'I VÕTTA

Võtke Diovan Comp'i alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. See aitab saavutada parimad ravitulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõrge vererõhu nähte sageli ei märgata. Paljudel võib olla enesetunne täiesti normaalne. Seetõttu on teil seda tähtsam oma arsti visiitidel käia ka siis, kui teie enesetunne on hea.

Arst ütleb teile täpselt, kui palju Diovan Comp'i tablette võtta. Sõltuvalt ravivastusest võib arst soovitada suuremat või väiksemat annust.

- Diovan Comp'i tavaline annus on üks tablett päevas.
- Ärge muutke annust ega lõpetage tablettide võtmist ilma arstiga nõu pidamata.
- Ravimit tuleb võtta iga päev samal kellaajal, tavaliselt hommikul.
- Diovan Comp'it võib võtta koos toiduga või ilma.
- Neelake tablett koos klaasi veega.

Kui te võtate Diovan Comp'i rohkem kui ette nähtud

Raske pearingluse ja/või minestuse korral heitke pikali ja võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui olete juhuslikult võtnud liiga palju tablette, pöörduge oma arsti või apteekri poole või haiglasse.

Kui te unustate Diovan Comp'i võtta

Kui olete annuse võtmise unustanud, võtke ravimit kohe, kui teile meenub. Kui on aga juba peaaegu aeg võtta järgmist annust, ärge vahelejäädud annust võtke.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Diovan Comp'i võtmise

Ravi lõpetamine Diovan Comp'iga võib põhjustada vererõhu tõusu. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhised annab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Diovan Comp põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimeid võib tekkida teatavate sagedustega, mis on määratletud järgmiselt

- väga sage: esineb rohkem kui 1 kasutajal 10st
- sage: esineb 1-10 kasutajal 100st
- aeg-ajalt: esineb 1-10 kasutajal 1000st
- harv: esineb 1-10 kasutajal 10000st
- väga harv: esineb vähem kui 1 kasutajal 10000st
- teadmata: sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest arstiabi:

Pöörduge otsekohe oma arsti poole, kui teil tekivad angioödeemi sümptomid, näiteks:

- näo, keele või neelu turse
- raskused neelamisel
- lööve ja raskendatud hingamine

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Aeg-ajalt

- köha
- madal vererõhk
- peapööritus
- dehüdratsioon e veetustumine (mille sümptomiteks on janu, suu ja keele kuivus, harv urineerimine, tume uriin, kuiv nahk)
- lihasvalu
- väsimus

- surisemine või tuimus
- ähmane nägemine
- helid (nt kohin, kumin) kõrvus

Väga harv

- pearinglus
- kõhulahtisus
- liigesvalu

Teadmata

- hingamisraskus
- tugevalt vähenenud uriinieritus
- madal naatriumisaldus veres (mõnikord koos iivelduse, väsimuse, segasuse, halva enesetunde, krampidega)
- madal kaaliumisisaldus veres (mõnikord koos lihaskrampide, lihasspasmide, südame rütmihäiretega)
- madal valgevereliblede arv (koos sümptomitega nagu palavik, nahainfektsioonid, infektsioonidest tingitud kurguvalu või suuhaavandid, nõrkus)
- vere bilirubiinisalduse suurenemine (mis võib tõsistel juhtudel põhjustada naha ja silmavalgete kollasust)
- ureaalämmastiku ja kreatiniini sisalduse suurenemine veres (mis võib viidata neerufunktsiooni häiretele)
- vere kühapesisalduse suurenemine (mis võib tõsistel juhtudel vallandada podagra)
- minestus

Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud ainult valsartaani või hüdroklorotiasiidi kasutamisel, kuid ei ole täheldatud Diovan Comp'i puhul:

Valsartan

Aeg-ajalt

- pöörlemistunne
- kõhuvalu

Teadmata

- nahalööve koos sügelusega või ilma, millega kaasnevad mõned järgmistest sümptomitest: palavik, liigesvalu, lihaskrampid, lümfisõlmede suurenemine ja/või gripitaolised sümptomid
- lööve, lillakaspunased täpid, palavik, sügelus (veresoonte põletiku sümptomid)
- madal vereliistakute arv (mõnikord koos ebahariliku veritsuse või verevalumite tekkega)
- kõrge vere kaaliumisisaldus (mõnikord koos lihasspasmide, südame rütmihäiretega)
- allergilised reaktsioonid (koos sümptomitega nagu lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskus, pearinglus)
- peamiselt näo ja kõri turse; lööve; sügelus
- maksafunktsiooni näitajate tõus
- hemoglobiinisalduse langus ja punavereliblede protsendi vähenemine veres (mis võib rasketel juhtudel põhjustada aneemiat)
- neerutalitluse häire

Hüdroklorotiasiid

Sage

- sügelev lööve või muud tüpi lööve
- söögiisu vähenemine
- kerge iiveldus ja oksendamine

- nõrkus, minestus püstitõusmisel
- impotentsus

Harv

- naha turse ja villide teke (suurenenud tundlikkuse tõttu päikese suhtes)
- kõhukinnisus, ebamugavustunne maos või soolestikus, maksatalitluse häired (naha või silmavalgete kollasus)
- ebakorrapärane südametegevus
- peavalu
- unehäired
- kurb meeleolu (depressioon)
- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse ja nahaaluste verevalumite tekkega)

Väga harv

- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased täpid, palavik
- naha sügelus või punetus
- villide teke huultel, silmades või suus
- naha irdumine
- palavik
- lööve näol, millega kaasneb liigesvalu
- lihaskahjustus
- palavik (naha erütematoosne luupus)
- tugev ülakõhuvalu; erinevate vererakkude puudumine või madal arv
- tõsised allergilised reaktsioonid
- hingamisraskus
- kopsupõletik; hingeldus

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS DIOVAN COMP'I SÄILITADA

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Diovan Comp'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- [Säilitamistingimused – täidetakse riiklikult].
- Ärge kasutage Diovan Comp'i pakendit, mis on rikutud või nähtavalt kahjustatud.
- Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Diovan Comp sisaldab

[Täidetakse riiklikult]

Kuidas Diovan Comp välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vt Lisa I - täidetakse riiklikult]

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

[Täidetakse riiklikult]

Infoleht on viimati koostõlastatud {KK/AAAA}.

[Täidetakse riiklikult]