

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Itävalta	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kypros	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kypros	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kypros	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tšekki	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tšekki	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tšekki	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tšekki	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tšekki	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tšekki	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Tanska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Viro	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	CO-DIOVAN	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Viro	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	CO-DIOVAN	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Viro	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Viro	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Viro	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Suomi	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ranska	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Ranska	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ranska	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Ranska	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Ranska	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Saksa	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Kreikka	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Unkari	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Islanti	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Irlanti	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaani + hydroklooritiatsidi	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaani + hydroklooritiatsidi	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaani + hydroklooritiatsidi	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Liettua	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Liettua	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Liettua	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Alankomaat	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Norja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Norja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Norja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Norja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Norja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan	80/12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosan	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosan	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosan	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Novasan	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Novasan	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Novasan	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimat filmate	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimat filmate	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimat filmate	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovakia	Novartis s.r.o. Prague Tšekki	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovakia	Novartis s.r.o. Prague Tšekki	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovakia	Novartis s.r.o. Prague Tšekki	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Espanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Angiosan Comp	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Angiosan Comp	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Angiosan Comp	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

<u>EU-/ETA-jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Vaikuttavan aineen farmakologinen nimi (INN)</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	valsartaani + hydroklooritiatsidi	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	kalvopäällysteinen tabletti	suun kautta

LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ DIOVAN COMP JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Diovan Comp sisältää valsartaania ja hydroklooritiatsidia. Valsartaani on suullisesti nautittava angiotensiini II -reseptorin salpaaja (ARB), ja hydroklooritiatsidi (HCTZ) on diureetti. Yhdistelmä on hyödyllinen potilaille, joiden verenpainetta ei pystytä riittävästi hallitsemaan valsartaanimonoterapian avulla.

Lääkevalmistekomitea on tarkastellut useita eroja Diovanin tuotetiedoissa.

Osa 4.1 – Käyttöaiheet (ks. hyväksytyt käyttöaiheet liitteestä III)

"Essentiaalinen hypertension hoito aikuisilla"

Faasin III kliinisen 2-faktoriaalisen tutkimuksen ja kuuden hoitoon vastaamattomia potilaita koskevan tutkimuksen tiedot osoittavat, että yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa annettu valsartaani alentaa tehokkaasti potilaiden essentiaalia hypertensiota ilman, että turvallisuutta ja sietoa koskevat huolenaiheet lisääntyisivät. Valsartaani- ja hydroklooritiatsidiyhdistelmän tehokkuutta pidettiin yllä pitkällä aikavälillä (yhdestä kolmeen vuoteen) ilman, että olisi havaittu merkittäviä haittavaikutuksia lyhyen aikavälin hoitoon verrattuna. Valsartaani- ja hydroklooritiatsidiyhdistelmää siedettiin yleisesti hyvin, ja haittavaikutukset sekä lääkkeen aiheuttamien reaktioiden profiilit olivat yhdenmukaisia lääkevalmisteen luokan kanssa. Lisäksi aineosien turvallisuusprofiilia voidaan pitää hyvin tunnettuna. Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli hiljattain päättyneen Cozaar Comp -valmistetta koskevan lausuntomenettelyn mukaisesti, että "angiotensiini II -antagonisti" muutetaan tässä käyttöaiheessa "valsartaaniksi".

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan tekstin:

"Diovan Comp -annosyhdistelmän käyttöaiheena on verenpaineen hoito potilailla, joiden verenpainetta ei pystytä riittävästi hallitsemaan hydroklooritiatsidi- tai valsartaanimonoterapialla".

Osa 4.2 - Annostus ja antotapa

Tässä osassa lääkevalmistekomitea havaitsi erimielisyyksiä useilla alueilla.

Ensimmäinen erimielisyys koskee ehdotusta annostuksen mukauttamisesta suurempiin vahvuuksiin korostaen, että kun niihin siirrytään suoraan, sen pitäisi koskea vain valsartaanimonoterapiaa saavia potilaita. 2-faktoriaalisen tutkimuksen ja lääkevalmisteiden kliinisestä tutkimisesta kohonneen verenpaineen hoidossa annetun ohjeen (Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of hypertension) tiedot tukevat monoterapiahoidon vaihtamista suoraan 160/25 mg:n tai 320/12,5–25 mg:n annosyhdistelmään potilailla, joiden verenpainetta ei pystytä riittävästi hallitsemaan hydroklooritiatsidi- tai valsartaanimonoterapialla.

Koska lääkevalmistekomitea ei juurikaan löytänyt perusteluja tukemaan ehdotusta hydroklooritiatsidimonoterapian vaihtamisesta yhdistelmähoitoon, joka sisältää 160 tai 320 mg valsartaania, se piti suositeltavampana annostuksen asteittaista säätämistä.

Toinen avointen kysymysten luettelossa esiin tuotu ongelma koski annostuksen asteittaista säätämistä. Koska osalla potilaista verenpainetta saatettaisiin pystyä hallitsemaan yksinomaan lisäämällä yhtä aineosista, ja ottaen huomioon haittavaikutusilmoitukseen liittyvän turvallisuusnäkökohdan, joka koskee annoksen molempien aineosien säätämistä, lääkevalmistekomitea suositteli vain yhden aineosan annostuksen säätämistä yhdellä kertaa.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan tekstin:

"Diovan Comp X mg:n/Y mg:n suositeltu annos on yksi kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa. Annoksen yksittäisten aineosien säätäminen on suositeltavaa. Kun yksittäisten aineosien annostusta on säädetty astetta suurempaan annokseen, pitäisi aina seurata tilannetta alhaisen verenpaineen ja muiden haittavaikutusten riskin vähentämiseksi.

Kun on kliinisesti tarkoituksenmukaista siirtyä monoterapiasta suoraan annosyhdistelmähoitoon, sitä voidaan harkita potilailla, joiden verenpainetta ei pystytä riittävästi hallitsemaan hydroklooritiatsidi-

tai valsartaanimonoterapialla, edellyttäen, että yksittäisten aineosien osalta noudatetaan annosten suositeltua säätämisyjärjestystä.

Diovan Compin tuottamaa kliinistä vastetta pitäisi arvioida hoidon aloittamisen jälkeen. Jos verenpainetta ei saada hallintaan, annosta voidaan nostaa lisäämällä kumpaa tahansa yksittäistä aineosaa Diovan Comp 320/25 mg:n enimmäisannokseen."

Kolmas käsitelty ongelma oli se, että nykyisessä keskinäisessä tunnustamismenettelyssä ja valmisteyhteenvedossa sekä valsartaani/hydroklooritiatsidi 160/25 mg:n että 320/25 mg:n käyttö rajoitetaan potilaisiin, joiden keskimääräinen diastolinen verenpaine istuessa (mean sitting diastolic blood pressure, MSDBP) on ≥ 100 mmHg. Euroopan korkean verenpaineen hoito-ohjeiden (European hypertension treatment Guidelines, Mancia et al., Eur Heart J 2007; 28 (12):1462–536) mukaan rajoitukselle ei kuitenkaan ole perusteita. On otettava huomioon myös valsartaani/hydroklooritiatsidi 160/25 mg:n ja 320/25 mg:n yleinen myönteinen hyöty-riskiprofiili.

Voidakseen arvioida nykyisen rajoituksen mahdollista poistamista lääkevalmistekomitea arvioi sellaisten alaryhmäanalyyysien tehokkuus- ja turvallisuustietoja, joihin osallistuneiden potilaiden lähtötilanteessa keskimääräinen diastolinen verenpaine istuessa oli < 100 mmHg ja ≥ 100 mmHg. Lääkevalmistekomitea pani merkille, että hoito vaikutti tehokkaammin potilaisiin, joiden lähtötilanteen verenpaine oli korkeampi, ja katsoi, että rajoitus valsartaani/hydroklooritiatsidi 160/25 mg:n ja 320/25 mg:n käyttöön erittäin korkeaa verenpainetta sairastavilla potilailla ei ole enää perusteltu.

Neljäs ongelma koski aikaa, jonka kuluessa maksimaalinen hoitovaikutus ilmenee.

Lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että 2-faktoriaalisiin tutkimuksiin verrattuna sekä systolinen että diastolinen verenpaine aleni enemmän hoitoon vastaamattomia potilaita koskeissa tutkimuksissa kaikkien vahvuuksien osalta viikoilla 4–8.

Kliiniset tiedot kuitenkin osoittavat, että kaikkien valsartaani/hydroklooritiatsidiannosten antihypertensiivinen vaikutus ilmenee olennaisilta osiltaan kahden viikon kuluessa, ja maksimaalinen hoitovaikutus ilmenee neljän viikon kuluessa. Tämän näytön tueksi toimitettiin kaksi tutkimusta: lumelääkekontrolloidut tutkimukset ja valsartaanimonoterapiaan vastaamattomia potilaita koskevat kokeet.

Johtopäätöksenä lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan tekstin: *"Antihypertensiivinen vaikutus ilmenee olennaisilta osiltaan kahden viikon kuluessa. Useimmilla potilailla maksimaalinen hoitovaikutus havaitaan neljän viikon kuluessa. Joidenkin potilaiden osalta saatetaan kuitenkin tarvita 4–8 viikon hoito. Tämä on otettava huomioon annoksen säätämisen yhteydessä."*

Lääkevalmistekomitea hyväksyi ainoastaan suurimman annoksen osalta seuraavan tekstin: *"Jos Diovan Comp 320 mg/25 mg -hoidosta ei kahdeksan viikon kuluttua havaita olleen asianmukaista lisähyötyä, on harkittava jonkin muun verenpainelääkkeen lisäämistä hoitoon tai siirtymistä johonkin muuhun verenpainelääkkeeseen (ks. osa 5.1)."*

Mitä maksan vajaatoimintaan tulee, valsartaani eliminoiduu lähinnä muuttumattomassa muodossa sappeen maksapuhdistuman kautta. Ottaen huomioon, että valsartaania ei pitäisi käyttää vakavaa maksan vajaatoimintaa, kirroosia tai kolestaasia sairastavilla potilailla, lääkevalmistekomitea suosittelee ristiviittausten sisällyttämistä osiin 4.3, 4.4 ja 5.2.

Osa 4.3 – Vasta-aiheet

Vasta-aiheissa oli merkittäviä eroavuuksia.

Seuraavia vasta-aiheita ei sisällytetty tuotetietoihin kaikissa jäsenvaltioissa:

- Hepaattinen enkefalopatia
- Sapen estyminen
- Kihti
- Addisonin tauti

Nämä vasta-aiheet poistettiin tarkistetuista tuotetiedoista, sillä lääkevalmistekomitea katsoi sen olevan riittävän perusteltua ja hyväksyi näiden neljän vasta-aiheen poistamisen.

Diovan Compin raskauden ja imetyksen aikaisen käytön suhteen lääkevalmistekomitea päätti poistaa imetystä koskevan vasta-aiheen tarkistetusta valmisteyhteenvedosta.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön ei pitäisi olla vasta-aiheista imetyksen aikana. Vaikka hydroklooritiatsidi erittyy rintamaitoon, se ei anna aiheutta vasta-aiheelle.

Osa 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkevalmistekomitea hyväksyi natriumvajeesta ja/tai nestehukasta kärsivien potilaiden osalta seuraavan kappaleen viimeisen lauseen poistamisen sillä perusteella, että se on oppikirjatietoa: *"Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä varoittavia merkkejä ovat suun kuivuus, jano, heikotus, tokkuraisuus, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, alhainen verenpaine, vähävirtaisuus, takykardia ja ruuansulatuskanavan häiriöt kuten pahoinvointi ja oksentelu."*

Lääkevalmistekomitea suositteli, että tämän osan alapuolelle sisällytetään "hydroklooritiatsidin aiheuttama valoherkkyys" ja ristiviittaus osaan 4.8 sekä erityinen varoitus lisäkilpirauhasen toiminnan tutkimisesta. Katsottiin, että erityinen varoitus urheilijoille oli syytä poistaa, koska lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkettä ei pidä ottaa urheilutarkoituksiin.

Osa 4.5 - Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmistekomitean suosituksen mukaan tietoihin on sisällytetty yhteisvaikutukset valsartaanin ja hydroklooritiatsidin kanssa. On myös poistettu kappale, joka koskee yhteisvaikutusta tetrasykliinin kanssa.

Diovan Compin ja alkoholin samanaikaisen käytön suhteen käsiteltiin toteamusta, että *saattaa esiintyä ortostaattisen alhaisen verenpaineen potentiaatiota*.

Lääkevalmistekomitea harkitsi tähän osaan tekstiä, joka koskee valsartaanin ja hydroklooritiatsidin ottoon ja eliminaatioon osallistuvia kuljettajaproteiineja. Myyntiluvan haltija perusteli valintaansa jättää pois kuljettajaproteiiniin osallisuutta koskevat tiedot Diovan Compin valmisteyhteenvedon osasta 4.5, mikä on Diovania koskevan lausuntomenettelyn tuloksen mukaista.

Lääkevalmistekomitea sopi, että yhdenmukaistettuihin tuotetietoihin sisällytetään tieto Diovan Compin yhteisvaikutuksesta seuraavien aineiden kanssa: metformiini ja jodipitoiset varjoaineet.

Osa 4.6 - Raskaus ja imetys

Lokakuussa 2007 esitettiin yhdenmukaistettu raskautta koskeva sanamuoto koko angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkaan (Recommendations from EMEA Pharmacovigilance Working Party regarding the use of ACE inhibitors & AIIRAs in pregnancy - EMEA:n lääkevalvontatyöryhmän suositukset ACE:n estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytöstä raskauden aikana). Osa 4.6 toteutettiin laadunarviointiryhmän Diovania koskevien huomautusten ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokan raskauden aikaista käyttöä koskevan tekstin nojalla.

Parantaakseen luettavuutta lääkevalmistekomitea tarkasti tämän osan ja sopi tiatsidia koskevien tietojen sisällyttämisestä siihen.

Osa 4.8 - Haittavaikutukset

Lääkevalmistekomitea sopi haittavaikutuksen *munuaisten vajaatoiminta* sisällyttämisestä tietoihin sellaisena kuin se on mainittu Diovanin valmisteyhteenvedossa. Myös pyörtymisen sisällyttäminen osaan 4.8 on perusteltua. Lääkevalmistekomitea luokitteli haittavaikutuksen pyörtymisen valmisteyhteenvedon koskevien ohjeiden (Guideline on SPCs) mukaisesti yleisyysluokkaan "ei tunnetta".

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntomenettelyn aiheena oli valmisteyhteenvedojen, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen,

- myyntiluvan haltijoiden esittämät valmisteyhteenvedot, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu toimitettujen asiakirjojen ja komitean tieteellisen keskustelun perusteella,

lääkevalmistekomitea on suositellut muutosta Diovan Comp -valmisteen ja sen rinnakkaisnimien (ks. liite I) myyntilupaan. Valmisteen ja rinnakkaisnimien valmisteyhteenvedo, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste on esitetty liitteessä III.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

[Ks. liite I - Täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Yksi tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Yksi tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.
Yksi tabletti sisältää 320 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Yksi tabletti sisältää 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

[Täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

[Täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

Diovan Comp on kiinteä yhdistelmävalmiste, joka on tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan pelkällä valsartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Diovan Comp X mg/Y mg -valmisteen suositusannos on yksi kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa. On suositeltavaa titrata annos käyttämällä yhdistelmän vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina. Annostitus tulee tehdä, jotta hypotension ja muiden haittavaikutusten riski pienenee. Suoraa siirtymistä vain yhden lääkkeen käytöstä yhdistelmävalmisteeseen voidaan harkita, jos potilaan verenpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan pelkällä valsartaani- tai hydroklooritiatsidihoidolla ja ratkaisu on kliinisesti asianmukainen, edellyttäen että kummankin vaikuttavan aineen annos titrataan suositusten mukaisesti.

Diovan Comp -hoidolla saavutettava kliininen vaste tulee arvioida hoidon aloittamisen jälkeen. Jos verenpaine on edelleen liian korkea, annosta voidaan suurentaa suurentamalla jommankumman vaikuttavan aineen annosta aina maksimiannokseen saakka (Diovan Comp 320 mg/25 mg).

Verenpainetta alentava vaikutus tulee suurelta osin esille 2 viikossa.

Suurimmalla osalla potilaista maksimaalinen vaikutus havaitaan 4 viikossa. Kuitenkin osalla potilaista hoitovasteen saavuttaminen kestää 4-8 viikkoa, mikä tulee ottaa huomioon annosta titrattaessa.

Jos Diovan Comp 320 mg/25 mg -hoidosta ei 8 viikon kuluttua havaita olleen asianmukaista lisähyötyä, on harkittava jonkin muun verenpainelääkkeen lisäämistä hoitoon tai siirtymistä johonkin muuhun verenpainelääkkeeseen (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Diovan Comp voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa, ja se tulee ottaa veden kera.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Diovan Comp on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia, valsartaanin maksimiannos on 80 mg (ks. kohta 4.4). Diovan Comp -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Lapsipotilaat

Diovan Compin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys valsartaanille, hydroklooritiatsidille, muille sulfonamidijohdoksille tai apuaineille.
- Raskauden toinen tai kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikirroosi ja kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), anuria.
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seerumin elektrolyyttimuutokset

Valsartaani

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureettihoitojen (myös hydroklooritiatsidihoidon) aikana on ilmoitettu hypokalemiaa.

Seerumin kaliumarvojen tiheä seuranta on suositeltavaa.

Tiatsididiureettien (myös hydroklooritiatsidin) käyttöön on liittynyt hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia. Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, lisäävät magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa hypomagnesemiaan. Tiatsididiureetit vähentävät kalsiumin eliminaatiota. Tämä voi aiheuttaa hyperkalsemiaa.

Kuten kaikilla diureettihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttiarvojen säännöllinen seuranta on tarpeen.

Potilaat, joilla on nestehukka ja/tai natriumvaja

Tiatsididiureetteja kuten hydroklooritiatsidia käyttäviä potilaita tulee seurata neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöiden kliinisten merkkien varalta.

Potilailla, joilla on vaikea natrium- ja/tai nestevajaus (esim. suuria diureettiannoksia käyttävät potilaat), voi harvinaisissa tapauksissa esiintyä oireista hypotensiota Diovan Comp -hoidon aloittamisen jälkeen. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Diovan Comp -hoidon aloittamista.

Potilaat, joilla on vaikea krooninen sydämen vajaatoiminta tai jokin muu tila, johon liittyy reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän stimuloituminen

Potilailla, joiden munuaistoiminta saattaa riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta), ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atsotemiaa ja harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Diovan Comp -hoidosta vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ei ole riittävästi tietoa.

Näin ollen Diovan Comp -hoitoon saattaa liittyä myös munuaistoiminnan heikkenemistä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnan estymisen vuoksi. Diovan Comp -valmistetta ei tule antaa näille potilaille.

Munaisvaltimostenooosi

Diovan Comp -hoitoa ei tule käyttää hypertension hoitoon potilailla, joilla on tois- tai molemminpuolinen munaisvaltimostenooosi tai joiden ainoan munuaisen munaisvaltimo on ahtautunut, sillä näiden potilaiden veren urea-arvot ja seerumin kreatiniiniarvot saattavat suurentua.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaille, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, ei pidä antaa Diovan Comp -hoitoa, sillä heidän reniini-angiotensiinijärjestelmänsä ei ole aktiivinen.

Aorttaläpän tai hiippaläpän stenoosi, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia

Kuten muitakin vasodilataattoreja käytettäessä, erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 30 ml/min (ks. kohta 4.2). Seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappoarvojen seuranta on suositeltavaa, jos Diovan Comp -hoitoa annetaan potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta.

Munuaissiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta siitä, onko Diovan Comp -hoito turvallista potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto.

Maksan vajaatoiminta

Diovan Compin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, johon ei liity kolestaasia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Systeeminen lupus erythematosus (LED)

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesterolin, triglyseridin ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalistien diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan tiedossa olevaa kalsiumaineen-

vaihdunnan häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsidiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Raskaus

Angiotensiini II -antagonistien käyttöä ei saa aloittaa raskauden aikana. Ellei angiotensiini II -antagonistihoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta verenpainelääkettä, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -antagonistihoidon tulee lopettaa välittömästi, ja vaihtoehtoinen hoito tulee aloittaa tarvittaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Yleistä

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille angiotensiini II -antagonisteille. Hydroklooritiatsidin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergiaa tai astma.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sekä valsartaaniin että hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja ACE:n estäjien sekä tiatsidien kuten hydroklooritiatsidin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Valsartaanin ja litiumin samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, joten yhdistelmän käyttö ei ole suositeltavaa. Jos yhdistelmän käyttö osoittautuu välttämättömäksi, on suositeltavaa seurata seerumin litiumpitoisuuksia huolellisesti.

Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

Muut verenpainelääkkeet

Diovan Comp saattaa voimistaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden (esim. ACE:n estäjien, beetasalpaajien tai kalsiumkanavan salpaajien) vaikutusta.

Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)

Vasoaktiivisten amiinien aikaansaama vaste saattaa heikentyä, mutta ei niin suuresti, että tämä estäisi niiden käytön.

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), mm. selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet

NSAID-lääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa tehoa, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti. Diovan Compin ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi myös johtaa munuaistoiminnan huononemiseen ja seerumin kaliumarvojen suurenemiseen. Näin ollen on suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa hoidon alkuvaiheessa ja huolehtia riittävästä nesteytyksestä.

Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut mahdollisesti kaliumpitoisuuksia suurentavat aineet

Jos jonkin mahdollisesti kaliumpitoisuuksiin vaikuttavan lääkevalmisteen käyttö yhdessä valsartaanin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, plasman kaliumpitoisuuksien seuranta on aiheellista.

Ei yhteisvaikutuksia

Valsartaanilla tehdyissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa valsartaanilla ei ole todettu olevan mitään kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi. Digoksiinilla ja indometasiinilla voi olla yhteisvaikutuksia Diovan Compin hydroklooritiatsidikomponentin kanssa (katso hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset).

Hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö vaatii varovaisuutta

Lääkevalmisteet, joiden käyttöön liittyy kaliumpitoisuuksien pienenemistä ja hypokalemiaa (esim. kaliumin erittymistä virtsaan lisäävät diureetit, kortikosteroidit, ulostuslääkkeet, ACTH, amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliini, salisyylihappo ja salisyylihappojohdokset).

Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä hydroklooritiatsidin ja valsartaanin yhdistelmän kanssa. Nämä lääkevalmisteet saattavat voimistaa hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumarvoihin (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa

- Ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- Tietty psykoosilääkkeet (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- Muut (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, i.v. erytromysiini, halofantriini, ketanseriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, i.v. vinkamiini).

Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulee antaa varoen yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa.

Digitalisglykosidit

Tiatsidihoidon hättävänä vaikutuksena voi esiintyä hypokalemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.

Kalsiumsuolat ja D-vitamiini

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista.

Diabeteslääkkeet (oraaliset diabeteslääkkeet ja insuliini)

Tiatsidihoito voi vaikuttaa glukoosinsietoon. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidiin mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykemistä vaikutusta.

Kihti-lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)

Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa.

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni)

Antikolinergiset aineet vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.

Amantadiini

Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Kolestyramiini ja kolestipoliresiinit

Anioninvaihtajahartsit (resiinit) heikentävät tiatsididiureettien, kuten hydroklooritiatsidin, imeytymistä.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Nondepolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat kurarejohdosten vaikutusta.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.

Alkoholi, anestesia-aineet ja sedatiivit

Ortostaattinen hypotensio saattaa korostua.

Metyylidopa

Potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti sekä metyylidopaa että hydroklooritiatsidia, on yksittäisissä tapauksissa ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiasia.

Karbamatsepiini

Hydroklooritiatsidia ja karbamatsepiiniä samanaikaisesti käyttäville potilaille saattaa kehittyä hyponatremiaa. Näille potilaille on näin ollen kerrottava hyponatreemisten reaktioiden mahdollisuudesta, ja heidän vointiaan on seurattava asianmukaisesti.

Jodipitoiset varjoaineet

Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteen annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteen antoa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Valsartaani

Angiotensiini II -antagonistien käyttö raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -antagonistien käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologiset tiedot ensimmäisen raskauskolmanneksen ACE:n estäjäaltistukseen liittyvästä teratogeenisuusriskistä eivät riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen. Riskin vähäistä suurenemista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Angiotensiini II -antagonistien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole kontrolloituja epidemiologisia tietoja, mutta tämän ryhmän lääkkeisiin saattaa liittyä samanlaisia riskejä. Ellei angiotensiini II -antagonistihoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä käyttämään jotakin muuta verenpainelääkettä, jonka turvallisuus

raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -antagonistihoido tulee lopettaa välittömästi, ja vaihtoehtoinen hoito tulee aloittaa tarvittaessa.

Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisen angiotensiini II -antagonistialtistuksen tiedetään aiheuttavan ihmisellä sikiötoksisuutta (heikentynyt munuaistoiminta, lapsiveden niukkuus, hidastunut kallon luutuminen) ja neonataalitoksisuutta (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia) (ks. myös kohta 5.3).

Toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella tapahtuvan angiotensiini II -antagonistialtistuksen yhteydessä suositellaan munuaistoiminnan ja kallon seuranta ultraäänellä.

Jos äiti on käyttänyt angiotensiini II -antagonisteja, lasta tulee seurata tarkoin hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, ja etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan.

Hydroklooritiatsidin vaikutusmekanismin vuoksi sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa vaarantaa sikiön ja istukan perfuusion ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle esimerkiksi ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja trombosytopeniaa.

Imetys

Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Näin ollen Diovan Compin käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa. Sen sijasta on aiheellista käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joiden turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin tiedossa. Tämä koskee etenkin naisia, jotka imettävät vastasyntyntä vauvaa tai keskosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Diovan Compin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autolla ajamisen tai koneiden käytön yhteydessä on otettava huomioon, että huimausta tai väsymystä saattaa joskus esiintyä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset ja laboratoriolöydökset, joita esiintyi valsartaanin ja hydroklooritiatsidin kombinaatiohoitoa käyttäneillä potilailla useammin kuin lumeryhmässä, sekä yksittäisissä valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaduissa raporteissa ilmoitetut haittavaikutukset. Haittavaikutukset ja löydökset esitetään elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina. Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin kombinaatiohoidon aikana voi esiintyä myös haittavaikutuksia, joita ei tavattu kliinisten tutkimusten yhteydessä, mutta joita on havaittu, kun valmisteen sisältämiä vaikuttavia aineita on käytetty erikseen.

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaani/hydroklooritiatsidihoidossa

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset Nestehukka

Hermosto

Hyvin harvinaiset Huimaus

Melko harvinaiset Parestesia

Tuntematon Pyörtyminen

Silmät

Melko harvinaiset Näön hämärtyminen

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset	Tinnitus
Verisuonisto	
Melko harvinaiset	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset	Yskä
Tuntematon	Ei-sydänperäinen keuhkopöhö
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin harvinaiset	Ripuli
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinaiset	Lihaskipu
Hyvin harvinaiset	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinaiset	Väsymys
Tutkimukset	
Tuntematon	Seerumin virtsahappopitoisuuksien suureneminen, seerumin bilirubiini- ja kreatiniinipitoisuuksien suureneminen, hypokalemia, hyponatremia, veren ureatyppiarvojen suureneminen, neutropenia

Lisätietoa valmisteen vaikuttavista aineista

Valmisteen jommankumman vaikuttavan aineen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Diovan Comp -hoidon yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu kliinisten tutkimusten yhteydessä eikä valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Taulukko 2. Haittavaikutusten esiintyvyys valsartaanihoidossa

Veri ja imukudos	
Tuntematon	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, hematokriittiarvojen aleneminen, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Muut yliherkkyyks-/allergiareaktiot kuten seerumi-tauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Tuntematon	Seerumin kaliumarvojen suureneminen
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus
Verisuonisto	
Tuntematon	Vaskuliitti
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinaiset	Vatsakipu
Maksa ja sappi	
Tuntematon	Maksan toimintakoearvojen suureneminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Tuntematon	Angioödeema, ihottuma, kutina
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta

Taulukko 3. Haittavaikutusten esiintyvyys hydroklooritiatsidihoidossa

Hydroklooritiatsidia on käytetty runsaasti vuosien ajan ja usein suurempina annoksina kuin Diovan Comp -hoidon yhteydessä käytetään. Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu potilailla, jotka käyttivät tiatsididiureetteja kuten hydroklooritiatsidia ainoana lääkkeenä:

Veri ja imukudos

Harvinaiset
Hyvin harvinaiset

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset

Psyykkiset häiriöt

Harvinaiset

Hermosto

Harvinaiset

Sydän

Harvinaiset

Verisuonisto

Yleiset

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinaiset

Ruoansulatuselimistö

Yleiset

Harvinaiset

Hyvin harvinaiset

Maksa ja sappi

Harvinaiset

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset

Harvinaiset

Hyvin harvinaiset

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleiset

Trombosytopenia, johon liittyy joskus purppuraa
Agranulosytoosi, leukopenia, hemolyyttinen anemia,
luuydinlama

Yliherkkyysoireet

Masentuneisuus, unihäiriöt

Päänsärky

Sydämen rytmihäiriöt

Posturaalinen hypotensio

Hengitysvaikeudet (mm. pneumoniitti ja keuhko-
pöhö)

Ruokahaluttomuus, lievä pahoinvointi ja oksentelu
Ummetus, epämukava tunne ruoansulatuskanavan
alueella

Haimatulehdus

Intrahepaattinen kolestaasi tai ikterus

Nokkosihottuma ja muuntyyppiset ihottumat

Valoherkkyys

Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen
nekrolyysi, lupus erythematosuksen tyyppiset iho-
reaktiot, ihon lupus erythematosuksen uudelleen-
aktivoituminen

Impotenssi

4.9 Yliannostus

Oireet

Valsartaanin yliannostus voi aiheuttaa voimakasta hypotensiota, joka voi johtaa tajunnan tilan alenemiseen, verenkiertokollassiin ja/tai sokkiin. Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin yliannoksen yhteydessä voi esiintyä myös seuraavia oireita ja merkkejä: pahoinvointi, uneliaisuus, hypovolemia ja elektrolyyttihäiriöt, joiden yhteydessä esiintyy sydämen rytmihäiriöitä ja lihasspasmeja.

Hoito

Hoitotoimenpiteet riippuvat lääkkeen ottamisajankohdasta ja oireiden luonteesta ja vaikeusasteesta. Verenkierron vakauttaminen on ensisijaisen tärkeää.

Jos hypotensiota esiintyy, potilas tulee asettaa selinmakuulle ja hänelle tulee antaa nopeasti suola- ja nestelisiä.

Valsartaania ei voida poistaa hemodialyysin avulla, sillä se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Hydroklooritiatsidi pystytään kuitenkin poistamaan elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: angiotensiini II -antagonistit ja diureetit, valsartaani ja diureetit, ATC-koodi: C09DA03.

Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 12,5 mg hydroklooritiatsidihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (80/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (14,9/11,3 mmHg) kuin hydroklooritiatsidi annoksella 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) tai 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen $\geq$ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 80/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (60 %) kuin 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (25 %) tai 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (27 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 80 mg valsartaanihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (80/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (9,8/8,2 mmHg) kuin valsartaani annoksella 80 mg (3,9/5,1 mmHg) tai 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen $\geq$ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 80/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (51 %) kuin 80 mg valsartaaniryhmässä (36 %) tai 160 mg valsartaaniryhmässä (37 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faktoriaalisessa tutkimusasetelmassa toteutetussa tutkimuksessa, jossa erilaisia valsartaani- ja hydroklooritiatsidiannosten yhdistelmiä verrattiin valsartaani- ja hydroklooritiatsidimonoterapiaan vastaavilla annoksilla, todettiin, että 80/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmä alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (16,5/11,8 mmHg) kuin lumelääke (1,9/4,1 mmHg), 12,5 mg hydroklooritiatsidia (7,3/7,2 mmHg) ja 80 mg valsartaania (8,8/8,6 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen $\geq$ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 80/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (64 %) kuin lumeryhmässä (29 %) ja hydroklooritiatsidiryhmässä (41 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 12,5 mg hydroklooritiatsidihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (160/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (12,4/7,5 mmHg) kuin 25 mg hydroklooritiatsidia (5,6/2,1 mmHg). Myös hoitovasteen (verenpaine < 140/90 mmHg tai systolisen paineen aleneminen $\geq$ 20 mmHg tai diastolisen paineen aleneminen $\geq$ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (50 %) kuin 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (25 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 160 mg valsartaanihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (annos 160/25 mg tai 160/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (14,6/11,9 mmHg 160/25 mg ryhmässä ja 12,4/10,4 mmHg 160/12,5 mg ryhmässä) kuin 160 mg valsartaaniannos (8,7/8,8 mmHg). Myös 160/25 mg ja 160/12,5 mg ryhmien väliset erot verenpaineen alenemisessa olivat tilastollisesti merkitseviä. Myös hoitovasteen (diastolinen verenpaine < 90 mmHg tai sen aleneminen $\geq$ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (68 %) ja 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (62 %) kuin 160 mg valsartaaniryhmässä (49 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faktoriaalisessa tutkimusasetelmassa toteutetussa tutkimuksessa, jossa erilaisia valsartaani- ja hydroklooritiatsidiannosten yhdistelmiä verrattiin valsartaani- ja hydroklooritiatsidimonoterapiaan vastaavilla annoksilla, todettiin, että 160/12,5 mg ja 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmät alensivat systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (17,8/13,5 mmHg 320/12,5 mg ryhmässä ja

22,5/15,3 mmHg 320/25 mg ryhmässä) kuin lumelääke (1,9/4,1 mmHg) ja vaikuttavat aineet erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiannos (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hydroklooritiatsidiannos (12,7/9,3 mmHg) ja 160 mg valsartaaniannos (12,1/9,4 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (81%) ja 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (76%) kuin lumeryhmässä (29 %) tai käytettäessä vain jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (41 %), 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (54 %) ja 160 mg valsartaaniryhmässä (59 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 12,5 mg hydroklooritiatsidihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (160/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (12,4/7,5 mmHg) kuin 25 mg hydroklooritiatsidia (5,6/2,1 mmHg). Myös hoitovasteen (verenpaine < 140/90 mmHg tai systolisen paineen aleneminen ≥ 20 mmHg tai diastolisen paineen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (50 %) kuin 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (25 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 160 mg valsartaanihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (annos 160/25 mg tai 160/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (14,6/11,9 mmHg 160/25 mg ryhmässä ja 12,4/10,4 mmHg 160/12,5 mg ryhmässä) kuin 160 mg valsartaaniannos (8,7/8,8 mmHg). Myös 160/25 mg ja 160/12,5 mg ryhmien väliset erot verenpaineen alenemisessa olivat tilastollisesti merkitseviä. Myös hoitovasteen (diastolinen verenpaine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (68 %) ja 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (62 %) kuin 160 mg valsartaaniryhmässä (49 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faktoriaalisessa tutkimusasetelmassa toteutussa tutkimuksessa, jossa erilaisia valsartaani- ja hydroklooritiatsidiannosten yhdistelmiä verrattiin valsartaani- ja hydroklooritiatsidimonoterapiaan vastaavilla annoksilla, todettiin, että 160/12,5 mg ja 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmät alensivat systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (17,8/13,5 mmHg 320/12,5 mg ryhmässä ja 22,5/15,3 mmHg 320/25 mg ryhmässä) kuin lumelääke (1,9/4,1 mmHg) ja vaikuttavat aineet erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiannos (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hydroklooritiatsidiannos (12,7/9,3 mmHg) ja 160 mg valsartaaniannos (12,1/9,4 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 160/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (81%) ja 160/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (76%) kuin lumeryhmässä (29 %) tai käytettäessä vain jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (41 %), 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (54 %) ja 160 mg valsartaaniryhmässä (59 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 320 mg valsartaanihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (annos 320/25 mg tai 320/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (15,4/10,4 mmHg 320/25 mg ryhmässä ja 13,6/9,7 mmHg 320/12,5 mg ryhmässä) kuin 320 mg valsartaaniannos (6,1/5,8 mmHg).

Myös 320/25 mg ja 320/12,5 mg ryhmien väliset erot systolisen verenpaineen alenemisessa olivat tilastollisesti merkitseviä. Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 320/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (75 %) ja 320/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (69 %) kuin 320 mg valsartaaniryhmässä (53 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faktoriaalisessa tutkimusasetelmassa toteutetussa tutkimuksessa, jossa erilaisia valsartaani- ja hydroklooritiatsidiannosten yhdistelmiä verrattiin valsartaani- ja hydroklooritiatsidimonoterapiaan, todettiin, että 320/12,5 mg ja 320/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmät alensivät systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (21,7/15,0 mmHg 320/12,5 mg ryhmässä ja 24,7/16,6 mmHg 320/25 mg ryhmässä) kuin lumelääke (7,0/5,9 mmHg) ja vaikuttavat aineet erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiannos (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hydroklooritiatsidiannos (14,5/10,8 mmHg) ja 320 mg valsartaaniannos (13,7/11,3 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 320/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (85 %) ja 320/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (83 %) kuin lumeryhmässä (45 %) tai käytettäessä vain jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (60 %), 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (66 %) ja 320 mg valsartaaniryhmässä (69 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, johon otettiin potilaita, joiden verenpainetta ei oltu saatu riittävässä määrin hallintaan 320 mg valsartaanihoidolla, todettiin, että valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä (annos 320/25 mg tai 320/12,5 mg) alensi systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (15,4/10,4 mmHg 320/25 mg ryhmässä ja 13,6/9,7 mmHg 320/12,5 mg ryhmässä) kuin 320 mg valsartaaniannos (6,1/5,8 mmHg).

Myös 320/25 mg ja 320/12,5 mg ryhmien väliset erot systolisen verenpaineen alenemisessa olivat tilastollisesti merkitseviä. Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 320/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (75 %) ja 320/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (69 %) kuin 320 mg valsartaaniryhmässä (53 %).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, faktoriaalisessa tutkimusasetelmassa toteutetussa tutkimuksessa, jossa erilaisia valsartaani- ja hydroklooritiatsidiannosten yhdistelmiä verrattiin valsartaani- ja hydroklooritiatsidimonoterapiaan, todettiin, että 320/12,5 mg ja 320/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmät alensivät systolista ja diastolista verenpainetta keskimäärin merkitsevästi enemmän (21,7/15,0 mmHg 320/12,5 mg ryhmässä ja 24,7/16,6 mmHg 320/25 mg ryhmässä) kuin lumelääke (7,0/5,9 mmHg) ja vaikuttavat aineet erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiannos (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hydroklooritiatsidiannos (14,5/10,8 mmHg) ja 320 mg valsartaaniannos (13,7/11,3 mmHg). Myös hoitovasteen (diastolinen paine < 90 mmHg tai sen aleneminen ≥ 10 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi 320/25 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (85 %) ja 320/12,5 mg valsartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (83 %) kuin lumeryhmässä (45 %) tai käytettäessä vain jompaakumpaa vaikuttavaa ainetta erikseen, ts. 12,5 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (60 %), 25 mg hydroklooritiatsidiryhmässä (66 %) ja 320 mg valsartaaniryhmässä (69 %).

Valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyi seerumin kaliumarvojen annosriippuvaista pienenemistä. Kaliumarvojen pienenemistä esiintyi yleisemmin niillä potilailla, jotka saivat hydroklooritiatsidia annoksella 25 mg kuin niillä, jotka hoidettiin 12,5 mg:n annoksella. Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa valsartaanin kaliumia säästävä vaikutus tasapainotti hydroklooritiatsidin kaliumarvoja alentavaa vaikutusta.

Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoidon mahdollista suotuisaa vaikutusta kardiovaskulaarimortaliteettiin ja -morbiditeettiin ei toistaiseksi tunneta.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäaikainen hydroklooritiatsidihoito pienentää kardiovaskulaarimortaliteetin ja -morbiditeetin riskiä.

Valsartaani

Valsartaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas ja spesifinen angiotensiini II -antagonisti. Se vaikuttaa selektiivisesti reseptorien AT₁-alatyypin, joka aikaansaa angiotensiini II:n tunnetun vaikutuksen. AT₁-reseptorien salpautuminen suurentaa angiotensiini II:n pitoisuuksia plasmassa, mikä

saattaa stimuloida salpautumattomia AT₂-reseptoreja. Tämä toimii nähtävästi AT₁-reseptori-vaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT₁-reseptoriin, ja sen affiniteetti AT₁-reseptoriin on huomattavasti (noin 20 000 kertaa) suurempi kuin sen affiniteetti AT₂-reseptoriin. Valsartaanin ei tiedetä sitoutuvan muihin sydän- ja verisuonitoiminnan säätelyn kannalta tärkeiksi tiedettyihin hormonireseptoreihin eikä ionikanaviin eikä myöskään salpaavan niitä.

Valsartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), joka muuntaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Angiotensiini II -antagonistit eivät vaikuta ACE:hen eivätkä voimista bradykiniinin eivätkä substanssi P:n vaikutuksia, joten niiden käyttöön ei todennäköisesti liity yskää. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, kuivaa yskää esiintyi merkitsevästi vähemmän ($p < 0,05$) valsartaaniryhmässä kuin ACE:n estäjähoidoa saaneessa ryhmässä (2,6 % valsartaaniryhmässä ja 7,9 % ACE:n estäjäryhmässä). Eräaseen kliiniseen tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana. Tutkimuksessa esiintyi yskää 19,5 %:lla valsartaania ja 19,0 %:lla tiatsididiureetteja saaneista potilaista, kun taas ACE:n estäjähoidoa saaneilla luku oli 68,5 % ($p < 0,05$).

Valsartaanin antaminen hypertensiopotilaille pienentää verenpainetta, mutta ei vaikuta syketiheyteen. Useimmilla potilailla verenpainetta alentava vaikutus alkaa 2 tunnin kuluessa suun kautta otetusta kerta-annoksesta, ja verenpainetta alentavan vaikutuksen huippu saavutetaan 4–6 tunnissa. Verenpainetta alentava vaikutus jatkuu 24 tunnin ajan lääkkeen annostelusta. Toistuvan annostelun aikana kaikkien annosten maksimaalinen verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan 2–4 viikon kuluessa. Vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Kun valsartaania käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa, verenpaine alenee merkitsevästi enemmän kuin pelkkää valsartaania käytettäessä.

Valsartaanihoidon nopeaan lopettamiseen ei ole liittynyt rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittatapahtumia.

Valsartaanin on osoitettu vähentävän albumiinin erittymistä virtsaan hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuria. MARVAL-tutkimuksessa (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) arvioitiin virtsaan erittyvän albumiinin määrän vähenemistä valsartaanihoidon aikana (80-160 mg x 1) verrattuna amlodipiinihoitoon (5-10 mg x 1) 332:lla tyypin 2 diabeetikolla (ikäkeskiarvo 58 v, 265 miestä), joilla oli mikroalbuminuria (valsartaaniryhmä: 58 mikrog/min, amlodipiiniryhmä: 55,4 mikrog/min), verenpaine oli normaali tai korkea ja munuaistoiminta oli säilynyt (veren kreatiniini < 120 mikromol/l). 24 viikon kohdalla virtsaan erittyvä albumiinin määrä väheni ($p < 0,001$) valsartaaniryhmässä 42 % (-24,2 mikrog/min, 95 % lv: -40,4, -19,1) ja noin 3 % amlodipiiniryhmässä (-1,7 mikrog/min, 95 % lv: -5,6, 14,9), vaikka verenpaineen aleneminen oli molemmissa ryhmissä samaa luokkaa. DROP-tutkimuksessa (Diovan Reduction of Proteinuria) tutkittiin tarkemmin valsartaanin virtsaan erittyvää albumiinin määrää vähentävää tehoa 391 hypertensiopotilaalla (verenpaine = 150/88 mmHg), joilla oli tyypin 2 diabetes ja albuminuria (keskiarvo 102 mikrog/min, 20-700 mikrog/min) ja joiden munuaistoiminta oli säilynyt (seerumin kreatiniini keskimäärin 80 mikromol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan jotakin kolmesta valsartaaniannoksesta (160, 320 tai 640 mg x 1), ja hoitoa jatkettiin 30 viikon ajan. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mikä valsartaaniannos alentaisi optimaalisesti virtsaan erittyvää albumiinin määrää hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla. 30 viikon kohdalla virtsaan erittyvän albumiinin määrä oli vähentynyt lähtötilanteeseen nähden merkitsevästi, 36 %, 160 mg valsartaania saaneessa ryhmässä (95 % lv: 22 %, 47 %). 320 mg valsartaania saaneessa ryhmässä se väheni 44 % (95 % lv: 31 %, 54 %). Johtopäätöksenä todettiin, että 160-320 mg valsartaaniannokset pienensivät virtsaan erittyvää albumiinin määrää kliinisesti merkitsevässä määrin hypertensiivisillä tyypin 2 diabeetikoilla.

Hydroklooritiatsidi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaalisessa kiemuratiehyessä. Munuais-kuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaalisessa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä Na⁺:n Cl⁻:n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla Cl⁻-sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suuressa määrin) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman

reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityös lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee. Reniini-aldosteroniyhteys välittyy angiotensiini II:n kautta. Kun potilas käyttää samanaikaisesti valsartaania, seerumin kaliumpitoisuus pienenee vähemmän kuin pelkkää hydroklooritiatsidia käytettäessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin systeeminen hyötyosuus pienenee noin 30%, kun lääke otetaan samanaikaisesti valsartaanin kanssa. Valsartaanin kinetiikka ei muutu juurikaan, kun se otetaan yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa. Tällä yhteisvaikutuksella ei ole merkitystä valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhteiskäytön kannalta. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on näet todettu, että yhdistelmä alentaa verenpainetta selvästi ja myös voimakkaammin kuin kumpikaan vaikuttava aine yksinään tai lumelääke.

Valsartaani

Imeytyminen

Kun pelkkää valsartaania otetaan suun kautta, valsartaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 23 %. Ruoka vähentää (AUC-arvona mitattua) valsartaanialtistusta noin 40 % ja plasman huippupitoisuuksia (C_{max}) noin 50 %, mutta noin 8 tunnin kuluttua annostelusta plasman valsartaanipitoisuudet ovat samankaltaiset riippumatta siitä, otettiinko lääke ruoan kanssa vai tyhjään mahaan. AUC-arvon aleneminen ei kuitenkaan johda hoitovaikutuksen kliinisesti merkitsevään heikkenemiseen, joten valsartaani voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Laskimoon annetun valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 17 litraa, mikä viittaa siihen, että lääke ei jakaudu suuressa määrin kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti (94–97 %) seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin.

Biotransformaatio

Valsartaanin biotransformaatio on melko vähäistä, sillä vain noin 20 % annoksesta eliminoituu metaboliittien muodossa. Plasmassa on todettu pieniä pitoisuuksia hydroksimetaboliittia (alle 10 % valsartaanin AUC-arvosta). Kyseinen metaboliitti ei ole farmakologisesti aktiivinen.

Eliminaatio

Valsartaanin eliminaatiokinetiikka on multiekspontiaalinen ($t_{1/2\alpha} < 1$ h ja $t_{1/2\beta}$ noin 9 h). Valsartaani eliminoituu lähinnä ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta) pääasiassa kanta-aineen muodossa. Laskimoon annetun valsartaanin puhdistuma plasmasta on noin 2 l/h ja sen munuaispuhdistuma noin 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on 6 tuntia.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{max} noin 2 h), ja sen imeytyminen on samankaltaista riippumatta siitä, otetaanko lääke suspension vai tablettien muodossa. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 60–80%. Ruoan kanssa otettuna hydroklooritiatsidin systeemisen hyötyosuuden on ilmoitettu sekä suurenevan että pienenevän verrattuna tilanteeseen, jossa lääke otetaan tyhjään mahaan. Nämä vaikutukset ovat vähäisiä, ja niiden kliininen merkitys on erittäin vähäinen. Hoitoannoksia käytettäessä lääkkeen keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä, ja lääkkeen kumuloituminen elimistöön on erittäin vähäistä, kun se otetaan kerran vuorokaudessa.

Jakautuminen

Jakautumis- ja eliminaatiokinetiikkaa on yleensä kuvattu biekssponentiaalisen hajoamisfunktion avulla. Näennäinen jakautumistilavuus on 4–8 l/kg.

Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40–70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin 1,8-kertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

Eliminaatio

Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattumalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla. Terminaalinen puoliintumisaika on 6-15 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Systeemisen valsartaanialtistuksen on todettu olevan iäkkäillä potilailla hieman suurempi kuin nuoremmilla. Tällä ei kuitenkaan ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Suositusannoksia käytettäessä Diovan Comp -annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniini-puhdistuma on 30–70 ml/min.

Diovan Compin käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30ml/min) tai jotka saavat dialyysihoitoa, ei ole tutkimustietoa. Valsartaani sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin, eikä sitä voida poistaa dialyysin avulla. Hydroklooritiatsidia voidaan kuitenkin poistaa elimistöstä dialyysin avulla.

Hydroklooritiatsidi eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattumalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla. Munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa voimakkaasti hydroklooritiatsidin kinetiikkaan, kuten lähes yksinomaan munuaisten kautta eliminoituvan aineen kohdalla voidaan olettaakin (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Lievää (n = 6) tai kohtalaista (n = 5) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa valsartaanialtistus suureni noin kaksinkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin.

Valsartaanin käytöstä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.3). Maksasairaus ei vaikuta merkitsevässä määrin hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta otetun valsartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmähoidon toksisuutta selvitettiin rotalla ja silkkiapinalla enintään 6 kk kestäneissä tutkimuksissa. Tutkimuksissa ei havaittu mitään, mikä estäisi hoitoannosten käytön ihmisellä.

Yhdistelmähoito aiheutti pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa muutoksia, jotka johtuvat todennäköisesti yhdistelmän sisältämästä valsartaanista. Toksisuus kohdistui munuaisiin ja oli silkkiapinalla voimakkaampaa kuin rotalla. Yhdistelmä aiheutti munuaisvaurioita (nefropatia, johon liittyi tubulaarista basofiilia, plasman urea- ja kreatiniinipitoisuuksien ja seerumin kaliumpitoisuuksien suurenemista, virtsamäärän suurenemista ja virtsan elektrosyyttimäärien suurenemista, kun rotat saivat valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoitoa vähintään 30 mg/kg + 9 mg/kg vuorokausiannoksilla ja silkkiapinat vähintään 10 + 3 mg/kg vuorokausiannoksilla). Tämä johtui todennäköisesti munuaisten hemodynamiikan muutoksista. Rotan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m²). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,3 kertaa ja hydro-

klooritiatsidiannokset taas 1,2 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

Suuriannoksinen valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmähoito johti punasoluindeksien pienenemiseen (punasoluarvot, hemoglobiini, hematokriitti), kun rotalla käytettiin vähintään $100 + 31 \text{ mg/kg}$ vuorokausiannoksia ja silkkiapinalla vähintään $30 + 9 \text{ mg/kg}$ vuorokausiannoksia. Rotan valsartaaniannokset ovat 3,0 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 12 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

Silkkiapinalla havaittiin mahan limakalvovaurioita (vähintään $30 + 9 \text{ mg/kg}$ vuorokausiannoksilla). Yhdistelmä aiheutti myös munuaisten afferenttien arteriolien hyperplasiaa (rotalla $600 + 188 \text{ mg/kg}$ vuorokausiannoksilla ja silkkiapinalla vähintään $30 + 9 \text{ mg/kg}$ vuorokausiannoksilla). Silkkiapinan valsartaaniannokset ovat 0,9 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 3,5 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). Rotan valsartaaniannokset ovat 18 kertaa ja hydroklooritiatsidiannokset taas 73 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia kehon pinta-alan perusteella laskettuna (mg/m^2). (Laskelmissa oletetaan, että 60 kg painoinen potilas käyttää 320 mg/vrk valsartaaniannoksen ja 25 mg/vrk hydroklooritiatsidiannoksen yhdistelmää suun kautta.)

Edellä mainitut vaikutukset johtuvat todennäköisesti suurten valsartaaniannosten farmakologisista vaikutuksista (angiotensiini II:n toiminnan estymisestä johtuva reniinin vapautumisen estyminen ja reniiniä tuottavien solujen stimulaatio), ja niitä esiintyy myös ACE:n estäjiä käytettäessä. Näillä löydöksillä ei nähtävästi ole merkitystä ihmisellä valsartaanin terapeuttisia annoksia käytettäessä.

Valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää ei tutkittu mutageenisuuden, kromosomivaurioiden eikä karsinogeenisuuden suhteen, koska vaikuttavilla aineilla ei ole todettu olevan yhteisvaikutuksia. Kyseiset tutkimukset tehtiin kuitenkin sekä valsartaanilla että hydroklooritiatsidilla erikseen, eikä niissä todettu viitteitä mutageenisuudesta, kromosomivaurioista eikä karsinogeenisuudesta.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg). Rotalla ja kanilla havaittiin samanlaisia löydöksiä valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän käytön yhteydessä. Teratogeenisuutta ei havaittu, kun alkion ja sikiön kehitystä (segmentti II) seurattiin valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä tehdyissä tutkimuksissa rotalla ja kanilla. Tutkimuksissa havaittiin kuitenkin emoon kohdistuvaan toksisuuteen liittyvää sikiötoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[Täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[Täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[Täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

[Täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

[Täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

[Täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks. liite I - Täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[Täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - Täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

[Täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 80 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 160 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg/12,5 mg kalvopäällysteinen tabletti
Diovan Comp ja muut nimet (ks. liite I) 320 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

[Ks. liite I - Täytetään kansallisesti]

Valsartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Diovan Comp on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Diovan Compia
3. Miten Diovan Compia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Diovan Compin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ DIOVAN COMP ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Diovan Comp kalvopäällysteiset tabletit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, valsartaania ja hydroklooritiatsidia. Molemmat lääkkeet alentavat korkeaa verenpainetta.

- **Valsartaani** kuuluu ”angiotensiini II -antagonisteihin”, jotka ovat korkeaa verenpainetta alentavia lääkkeitä. Angiotensiini II on elimistössä luontaisesti esiintyvä aine, joka supistaa verisuonia ja suurentaa siten verenpainetta. Valsartaani vaikuttaa estämällä angiotensiini II:n toimintaa. Tällöin verisuonten seinämät rentoutuvat ja verenpaine alenee.
- **Hydroklooritiatsidi** kuuluu tiatsididiureettien lääkeryhmään (tunnetaan myös ”nesteenojennuslääkkeinä”). Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten osaltaan verenpainetta.

Diovan Compia käytetään kohonneen verenpaineen hoitoon, jos verenpainetta ei saada alenemaan riittävästi vain yhtä lääkeainetta käyttämällä.

Korkea verenpaine kuormittaa sydäntä ja valtimoita. Jos verenpaine pysyy pitkään korkeana, aivojen, sydämen ja munuaisten verisuonet saattavat vaurioitua, ja seurauksena voi olla aivohalvaus tai sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Korkea verenpaine suurentaa sydänkohtausriskiä. Kun verenpaine saadaan alenemaan normaaliksi, myös näiden sairauksien riski pienenee.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT DIOVAN COMPIA

Älä käytä Diovan Compia

- jos olet allerginen (yliherkkä) valsartaanille, hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdoksille (hydroklooritiatsidia muistuttavia aineita) tai Diovan Compin jollekin muulle aineelle
- **4. raskauskuukaudesta alkaen** (Diovan Compin käyttöä on hyvä välttää myös alkuraskauden

- aikana - ks. kohta Raskaus,
- jos sinulla on **vaikea** maksasairaus,
- jos sinulla on **vaikea** munuaissairaus,
- jos et pysty virtsaamaan,
- jos saat keinomunuais- eli dialyysihoitoa,
- jos veresi kalium- tai natriumarvot ovat normaalia matalammat tai veresi kalsiumarvot ovat normaalia korkeammat hoidosta huolimatta,
- jos sinulla on kihti.

Jos jokin näistä koskee sinua, älä ota tätä lääkettä, vaan keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Ole erityisen varovainen Diovan Compin suhteen

- jos käytät kaliumia säästäviä lääkkeitä, kaliumlisää, kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita tai muita lääkkeitä, jotka suurentavat veren kaliumarvoja (esim. hepariini). Lääkärin tulee ehkä tarkistaa veren kaliumarvot säännöllisesti.
- jos veresi kaliumarvot ovat alhaiset.
- jos sinulla on ripulia tai voimakasta oksentelua.
- jos käytät suuria annoksia nesteenpoistolääkkeitä eli diureetteja.
- jos sinulla on vaikea sydänsairaus.
- jos sinulla on munuaisvaltimon ahtauma.
- jos olet äskettäin saanut munuaissiirteen.
- jos sinulla on hyperaldosteronismi eli sairaus, jonka yhteydessä lisämunuaiset tuottavat liikaa aldosteronihormonia. Siinä tapauksessa Diovan Compin käyttö ei ole suositeltavaa.
- jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus.
- jos sinulla on kuumetta, ihottumaa ja nivelkipua, jotka voivat olla punahukan eli systeemisen lupus erythematosuksen merkkejä (ns. SLE eli LED, eräs autoimmuunisairaus).
- jos sinulla on diabetes, kihti, korkeat veren kolesterol- tai rasva-arvot.
- jos olet saanut allergisen reaktion käyttäessäsi jotakin muuta tämän ryhmän verenpaineläkettä (jotakin angiotensiini II -antagonistia) tai sinulla on jokin allergia tai astma.
- ihon herkkyys auringonvalolle voi lisääntyä.

Diovan Compin käyttöä ei suositella lapsille eikä nuorille (ts. alle 18-vuotiaille).

Kerro lääkärillesi, jos epäilet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi). Diovan Compin käyttö alkuraskauden aikana ei ole suositeltavaa, eikä sitä saa käyttää lainkaan 4. raskauskuukaudesta alkaen, sillä se voi tuolloin aiheuttaa lapselle vakavaa haittaa (ks. kohta Raskaus).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Hoidon teho voi muuttua, jos Diovan Compia käytetään samanaikaisesti tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa. Tällöin voi olla aiheellista muuttaa annosta, ryhtyä tiettyihin varotoimiin tai mahdollisesti lopettaa jonkin lääkkeen käyttö. Tämä koskee etenkin seuraavia lääkkeitä:

- litium (psykykenlääke)
- lääkkeet, jotka vaikuttavat veren kaliumarvoihin tai joihin veren kaliumarvot voivat vaikuttaa, kuten digoksiini, jota käytetään kontrolloimaan sydämen rytmiä, tietyt psykoosilääkkeet
- lääkkeet, jotka saattavat suurentaa veren kaliumarvoja, kuten kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet, hepariini
- lääkkeet, jotka saattavat pienentää veren kaliumarvoja, kuten kortikosteroidit, tietyt ulostuslääkkeet
- muut nesteenpoistolääkkeet eli diureetit, kihtilääkkeet (esim. allopurinoli), hoidossa käytettävät D-vitamiini- ja kalsiumlisät, diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet ja insuliinit)

- muut verenpainetta alentavat lääkkeet (esim. beetasalpaajat tai metyyliidopa) tai verisuonia supistavat tai sydämen toimintaa kiihdyttävät lääkkeet (esim. noradrenaliini tai adrenaliini)
- verensokeriarvoja suurentavat lääkkeet (esim. diatsoksidi)
- syöpälääkkeet (esim. metotreksaatti tai syklofosfamidi)
- kipulääkkeet
- niveltulehduslääkkeet
- lihaksia rentouttavat lääkkeet (esim. tubokurariini)
- antikolinergiset lääkkeet (esim. atropiini tai biperideeni)
- amantadiini (influenssan ehkäisyyn käytettävä lääke)
- kolestyramiini ja kolestipoli (veren rasva-arvoja alentavia lääkkeitä)
- siklosporiini (elinsiirron jälkeen käytettävä hylkimisenestolääke)
- tietyt antibiootit (tetrasykliinit), nukutus- ja puudutusaineet ja rauhoittavat lääkkeet
- karbamatsepiini (epilepsialääke)

Diovan Compin käyttö ruuan ja juoman kanssa

Diovan Comp voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin käytät alkoholia hoidon aikana. Alkoholi saattaa alentaa verenpainetta entisestään ja/tai suurentaa huimauksen ja pyörähtämisriskiä.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

• Kerro lääkärillesi, jos epäilet olevasi raskaana (tai saatat tulla raskaaksi).

Normaalisti lääkäri neuvoo sinua lopettamaan Diovan Compin käytön ennen raskauden alkua tai heti, kun huomaat olevasi raskaana. Hän kehottaa sinua vaihtamaan Diovan Compin johonkin toiseen lääkkeeseen. Diovan Compin käyttö alkuraskauden aikana ei ole suositeltavaa, eikä sitä saa käyttää lainkaan 4. raskauskuukaudesta alkaen, sillä sen käyttö 4. raskauskuukauden aikana tai sen jälkeen voi aiheuttaa lapselle vakavaa haittaa.

• Kerro lääkärillesi, jos imetät tai aiot imettää.

Diovan Compin käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa. Jos haluat imettää, lääkärisi voi määrätä sinulle jotakin muuta hoitoa. Tämä on erityisen tärkeää, jos kyseessä on vastasyntynyt tai keskoslapsi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Vältä ajamista, koneiden ja työkalujen käyttöä ja muita keskittymistä vaativia tehtäviä, kunnes tiedät, miten Diovan Comp vaikuttaa sinuun. Kuten monet muutkin verenpainelääkkeet, Diovan Comp voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa huimausta ja vaikuttaa keskittymiskykyyn.

Tärkeää tietoa joistakin Diovan Compin aineista

[Täytetään kansallisesti]

3. MITEN DIOVAN COMPIA KÄYTETÄÄN

Käytä Diovan Compia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Näin saavutat parhaat tulokset, ja haittavaikutusten riski pienenee. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Korkean verenpaineen oireita ei välttämättä huomaa, vaan olo voi tuntua suhteellisen normaalilta. Siksi on erityisen tärkeää, että käyt sovitusti lääkärisin vastaanotolla, vaikka vointisi olisikin hyvä.

Lääkärisi kertoo sinulle, montako Diovan Comp -tablettiä sinun tulee ottaa. Lääkärisi saattaa suurentaa tai pienentää annosta hoitovasteestasi riippuen.

- Tavanomainen annos on yksi Diovan Comp -tabletti vuorokaudessa.
- Älä muuta annosta äläkä lopeta tablettien käyttöä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

- Ota lääke joka päivä aina samaan aikaan päivästä, yleensä aamuisin.
- Diovan Comp voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- Nielaise tabletti vesilasillisen kera.

Jos otat enemmän Diovan Compia kuin sinun pitäisi

Jos sinua huimaa voimakkaasti ja/tai pyörryt, asetu makuulle ja ota välittömästi yhteys lääkäriin. Jos olet vahingossa ottanut liikaa tabletteja, ota yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Diovan Compia

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Diovan Compin käytön

Diovan Comp -hoidon lopettaminen voi saada verenpainetautisi pahenemaan. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Diovan Comp voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

- hyvin yleiset: yli 1 käyttäjällä 10:stä
- yleiset: 1–10 käyttäjällä 100:sta
- melko harvinaiset: 1–10 käyttäjällä 1 000:sta
- harvinaiset: 1–10 käyttäjällä 10 000:sta
- hyvin harvinaiset: alle 1 käyttäjällä 10 000:sta
- tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on angioedeeman oireita, kuten:

- kasvojen, kielen tai nielun turvotusta
- nielemisvaikeuksia
- nokkosihottumaa ja hengitysvaikeuksia.

Muut haittavaikutukset:

Melko harvinaiset

- yskä
- alhainen verenpaine
- pyörrytys
- nestehukka (jonka oireita ovat jano, suun ja kielen kuivuminen, pitkät virtsaamisvälit, virtsan tummuus ja ihon kuivuus)
- lihaskipu
- väsymys
- kihelmöinti tai tunnottomuus
- näön hämärtyminen
- korvien soiminen (sihinä, surina tms.)

Hyvin harvinaiset

- huimaus
- ripuli
- nivelkipu.

Tuntematon

- hengitysvaikeudet
- virtsanerityksen voimakas väheneminen
- alhaiset veren natriumarvot (joihin voi liittyä pahoinvointia, väsymystä, sekavuutta, huonovointisuutta ja kouristuksia)
- alhaiset veren kaliumarvot (joihin voi liittyä lihasheikkoutta, lihaskouristuksia ja sydämen rytmihäiriöitä)
- alhaiset veren valkosoluarvot (joiden oireita ovat esimerkiksi kuume, ihotulehdukset, tulehdusperäinen kurkkukipu tai tulehdusperäiset suun haavaumat sekä heikotus)
- veren bilirubiiniarvojen suureneminen (joka voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta)
- veren ureatyyppi- ja kreatiniiniarvojen suureneminen (joka voi viitata munuaistoiminnan häiriöihin)
- veren virtsahappoarvojen suureneminen (joka voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa kihtiä)
- pyörtyminen

Pelkän valsartaani- tai hydroklooritiatsidihoidon yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei ole todettu Diovan Compin käytön yhteydessä:

Valsartaani

Melko harvinaiset

- kiertohuimaus
- vatsakipu

Tuntematon

- ihottuma, johon voi liittyä kutinaa ja seuraavia oireita tai merkkejä: kuume, nivelkipu, lihaskipu, imusolmukkeiden turvotus ja/tai flunssankaltaiset oireet
- ihottuma, sinipunaisten täplät iholla, kuume, kutina (joiden syynä voi olla verisuonitulehdus)
- alhaiset veren verihiutalearvot (joihin voi liittyä epätavallisia verenvuotoja tai mustelmanmuodostusta)
- korkeat veren kaliumarvot (joihin voi liittyä lihaskouristuksia ja sydämen rytmihäiriöitä)
- allergiset reaktiot (joiden oireita ovat esimerkiksi ihottuma, kutina, nokkosihottuma, hengitysvaikeudet, huimaus)
- turvotus lähinnä kasvojen ja nielun alueella, ihottuma, kutina
- maksa-arvojen suureneminen
- hemoglobiiniarvojen ja veren punasoluarvojen aleneminen (molemmat voivat vaikeissa tapauksissa aiheuttaa anemiasia)
- munuaisten vajaatoiminta

Hydroklooritiatsidi

Yleiset

- kutiseva ihottuma ja muut ihottumat
- ruokahalun heikkeneminen
- lievä pahoinvointi ja oksentelu
- pyörtyys, pyörtyminen seisomaan noustessa
- impotenssi

Harvinaiset

- ihon turvotus ja rakkulanmuodostus (joka johtuu voimakkaasta herkkyydestä auringonvalolle)
- ummetus, epämukava tunne mahassa tai suolistossa, maksavaivat (ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus)
- sydämen rytmihäiriöt
- päänsärky
- unihäiriöt
- masentunut mieliala (masennus)
- alhaiset verihiutalearvot (joihin voi liittyä verenvuotoja tai mustelmanmuodostusta)

Hyvin harvinaiset

- verisuonitulehdus, johon voi liittyä ihottumaa, pieniä punoittavia täpliä tai kuumetta
- ihon kutina tai punoitus
- huulten, silmien alueen tai suun rakkulam muodostus
- ihon kesiminen
- kuume
- kasvojen ihottuma, johon liittyy nivelkipua
- lihasvaivat
- kuume (ihon lupus erythematosus eli punahukka)
- vaikea ylävatsakipu, eri verisolujen niukkuus tai puute
- vaikeat allergiset reaktiot
- hengitysvaikeudet
- keuhkotulehdus, hengenahdistus.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. DIOVAN COMPIN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Diovan Compia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- [Säilytystiedot – Täytetään kansallisesti].
- Älä käytä Diovan Compia, jos pakkaus on vahingoittunut tai näyttää avatulta.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Diovan Comp sisältää

[Täytetään kansallisesti]

Diovan Compin kuvaus ja pakkauskoot

[Täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. liite I - Täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

[Täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}.

[Täytetään kansallisesti]