

I. MELLÉKLET

**A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK MEGNEVEZÉSEI, GYÓGYSZERFORMÁ(K),
HATÁSERŐSSÉG(EK), AZ ALKALMAZÁS MÓDJAI , KÉRVÉNYEZŐ(K), A
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I) A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	filmdabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	filmdabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	filmdabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	filmdabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	filmdabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	filmdabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	filmdabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	filmdabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	filmdabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	filmdabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Belgium	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valzartán + hidroklorotiazid	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valzartán + hidroklorotiazid	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valzartán + hidroklorotiazid	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ciprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ciprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ciprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Csehország	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Csehország	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Csehország	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Csehország	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Csehország	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Csehország	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Dánia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Észtország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Észtország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Észtország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Észtország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Észtország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Finnország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Franciaország	valzartán + hidroklorotiazid	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Franciaország	valzartán + hidroklorotiazid	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Franciaország	valzartán + hidroklorotiazide	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valzartán + hidroklorotiazide	Co-Dalзад (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Dalзад (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Dalзад (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Dalзад (160+25) mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Dalзад (320+25) mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Izland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Izland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valzartán + hidroklorotiazid	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valzartán + hidroklorotiazid	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Olaszország	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valzartán + hidroklorotiazid	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valzartán + hidroklorotiazid	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valzartán + hidroklorotiazid	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valzartán + hidroklorotiazid	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lettország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lettország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lettország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lettország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lettország	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Litvánia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Litvánia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Litvánia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Málta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Málta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Málta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Málta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Málta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Hollandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Norvégia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Lengyelország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan	80/12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Románia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimato filmate	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Románia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimato filmate	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Románia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimato filmate	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovákia	Novartis s.r.o. Prague Csehország	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovákia	Novartis s.r.o. Prague Csehország	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovákia	Novartis s.r.o. Prague Csehország	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Szlovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Spanyolország	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valzartán + hidroklorotiazid	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Valsartan / Hidroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Valsartan / Hidroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Valsartan / Hidroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Valsartan / Hidroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Svédország	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valzartán + hidroklorotiazid	Valsartan / Hidroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>EU / EEA Tagállam</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>INN</u>	<u>Kereskedelmi név Név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Egyesült Királyság	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Egyesült Királyság	valzartán + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ
MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKOLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A DIOVAN COMP ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A Diovan Comp valzartánt és hidroklorotiazidot tartalmaz. A valzartán egy szájon át adagolva ható angiotenzin-II-receptorblokkoló (ARB), míg a hidroklorotiazid (HCTZ) egy vízhajtó. A kombináció olyan betegek esetében hasznos, akiknek a vérnyomása valzartán monoterápiával nem megfelelően kontrollált.

A CHMP megvizsgálta a Diovan termékismertetőjében előforduló több ellentmondásos területet.

4.1. pont - Terápiás javallatok (a jóváhagyott terápiás javallatok tekintetében lásd a III. mellékletet)

„Esszenciális hipertónia kezelése felnőttek esetében”

A két faktoriális és hat nem reagáló elrendezésű III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a valzartánnal kombinációban adagolt HCTZ hatékony az esszenciális magas vérnyomásban szenvedő betegek vérnyomásának csökkentésére anélkül, hogy további biztonságossági vagy tolerálhatósági aggályok merülnének fel. A valzartán/HCTZ hatásossága hosszú időn keresztül fennmaradt (1-3 év) anélkül, hogy jelentős mellékhatásokat figyeltek volna meg a rövid távú kezeléshez képest. A valzartán/HCTZ kombinációját általában véve jól tolerálták és a mellékhatások és a gyógyszer-mellékhatásokkal kapcsolatos profilok összhangban voltak az adott gyógyszerészeti osztállyal. Az összetevők biztonságossági profilját továbbá jól ismertnek tekinthették.

Következésképpen a CHMP a nemrégiben véglegesített Cozaar Comp-pal kapcsolatos betérjesztési eljárással összhangban azt javasolta, hogy ebben a javallatban az „angiotenzin-II-antagonistát”

„valzartánra” cseréljék.

A CHMP a következőt fogadta el:

„A Diovan Comp fix dózisú kombináció olyan betegek kezelésére javasolt, akiknek a vérnyomása nem megfelelően kontrollált valzartán vagy hidroklorotiazid monoterápiával.”

4.2. pont - Adagolás és alkalmazás

Ebben a pontban a CHMP számos olyan területet észlelt, amelyekkel kapcsolatban nézeteltérés merült fel.

Az első vitatott terület a nagyobb hatáserősségű változatok adagolására vonatkozó javaslattal kapcsolatos, amely azt hangsúlyozza, hogy közvetlen gyógyszerváltást csak abban az esetben lehet végezni, ha a beteg előzőleg valzartán monoterápián volt. A kéttényezős vizsgálatokból származó adatok és a „Hipertónia kezelésére szolgáló gyógyszerek klinikai vizsgálatáról szóló iránymutatás” alátámasztja a monoterápiáról, a 160/25 mg vagy 320/12,5-25 mg dózisú fix kombinációra történő közvetlen váltást olyan betegek esetében, akiknek a vérnyomása valzartán vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem megfelelően kontrollált.

A CHMP logikailag kevésbé megalapozottnak találta a HCTZ monoterápiáról a 160 vagy 320 mg-ot tartalmazó valzartán kombinációs terápiára történő váltást, ehelyett előnyösebbnek tartja a lépésekben történő dózisbeállítást.

A megoldatlan kérdések listájában szereplő második kérdés a lépésenkénti dózisbeállítása vonatkozott. Mivel a betegek egy hányadánál kizárólag az egyik komponens adagjának növelésével a megfelelő vérnyomáskontroll elérhető, továbbá figyelembe véve a biztonságossági kérdéseket, különös tekintettel a mindkét összetevővel végzett dózisbeállítással kapcsolatos gyógyszer-mellékhatásokra, a CHMP azt javasolta, hogy egy időben egyszerre csak egy összetevővel végezzenek dózisbeállítást.

A CHMP a következőt fogadta el:

„A Diovan Comp X mg/Y mg ajánlott adagja egy filmbevonatú tabletta, napi egyszer adagolva. Az egyedi összetevőkkel végzett dózisbeállítás javasolt. Minden esetben az egyes összetevők adagjának növelését lépésenként kell végezni azért, hogy csökkentsék a hipotónia és más mellékhatások kockázatát.”

Amikor ez klinikailag indokolt, a monoterápiáról a fix kombinációra történő közvetlen váltás megfontolás tárgyát képezheti olyan betegek esetében, akiknek a vérnyomása nem megfelelően kontrollált valzartán vagy hidroklorotiazid monoterápiával, azzal a feltétellel, hogy betartják az egyes összetevőkre vonatkozó dózisbeállítás egymást követő lépéseit.

A Diovan Comp-ra adott klinikai választ újra kell értékelni a terápia megkezdése után, és amennyiben a vérnyomás továbbra is nem megfelelően kontrollált, az adagot növelni lehet úgy, hogy a két összetevő valamelyikének adagját növelik. Az adagok a Diovan Comp maximális adagjáig növelhetők, amely 320 mg/25 mg."

A harmadik megvitatott kérdés azzal volt kapcsolatos, hogy az aktuális kölcsönös elismerési eljárás alkalmazási előírása korlátozza mind a valzartán/HCTZ 160/25, mind a 320/25 mg alkalmazását olyan betegekre, akiknek az ülő helyzetben mért átlagos diasztolés vérnyomása (MSDBP) ≥ 100 Hgmm. Ám a hipertónia kezelésére vonatkozó európai iránymutatások szerint (Mancia és mtsai, Eur Heart J 2007;28(12):1462-536) ez többé már nem indokolt. Figyelembe kell venni továbbá a valzartán/HCTZ 160/25 és 320/25 mg összességében kedvező haszon/kockázat profilját.

Annak érdekében, hogy a jelenleg érvényes korlátozást feloldják, a CHMP egy olyan alcsoportelemzésből származó hatásossági és biztonságossági adatokat értékelt, amelyben a betegeknél a kiindulási MSDBP < 100 Hgmm, illetve az MSDBP ≥ 100 Hgmm. A CHMP, tudomásul véve azt, hogy a kezelés hatásai a magasabb kiindulási vérnyomásértékkel bíró betegek esetében nagyobbak voltak, arra a következtetésre jutott, hogy a valzartán/HCTZ 160/25 és 320/25 mg alkalmazásának korlátozása olyan betegekre, akiknek súlyosan emelkedett a vérnyomása, többé már nem indokolt.

A negyedik kérdés a *maximális hatásokkal* foglalkozott. A CHMP egyetértett abban, hogy nagyobb csökkenés volt tapasztalható az összes hatásösszeg esetében, mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomásértékekben a negyedik és nyolcadik hét között, a nem reagáló elrendezésű vizsgálatok során, a faktoriális elrendezésű vizsgálatokhoz képest.

A klinikai adatok azonban azt mutatják, hogy a vérnyomáscsökkentő hatás a valzartán/HCTZ minden dózisa esetében egyértelműen megjelenik két héten belül és a maximális hatások 4 héten belül érhetők el. Ennek alátámasztására két vizsgálatot nyújtottak be. Ezek a placebokontrollos vizsgálatok és a valzartán monoterápiára nem reagáló elrendezésű vizsgálatok voltak.

Következtetésként a CHMP az alábbiakról állapodott meg: *„A vérnyomáscsökkentő hatás egyértelműen megjelenik 2 héten belül. A betegek többségében a maximális hatások 4 héten belül tapasztalhatók. Bizonyos betegek esetében azonban akár 4-8 hetes kezelésre is szükség lehet. Ezt figyelembe kell venni a dózisbeállítás során".*

Kizárólag a legnagyobb adagra vonatkozóan a CHMP az alábbiakról állapodott meg: *„Amennyiben 8 hét után nem észlelnek számottevő további hatást a Diovan Comp 320/25 mg termékkel végzett kezeléssel kapcsolatban, akkor egy további vagy alternatív vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel végzett kezelést kell fontolóra venni (lásd az 5.1. pontot)."*

A májkárosodás tekintetében a valzartán túlnyomó része változatlan formában, az epével, a májon keresztül eliminálódik. Figyelembe véve azt, hogy a valzartánt nem szabad alkalmazni súlyos májkárosodásban, epeúti hegesedésben és epepangásban szenvedő betegek esetében, a CHMP azt javasolta, hogy helyezzenek el keresztthivatkozásokat a 4.3., a 4.4. és az 5.2. pontban.

4.3. pont - Ellenjavallatok

Jelentős eltéréseket tapasztaltak az ellenjavallatokban.

Az alábbi ellenjavallatok nem voltak megtalálhatók minden tagállamban:

- *májeredetű encephalopathia*
- *epeúti elzáródás*
- *köszvény*
- *Addison-kór*

Ezeket az ellenjavallatokat törölték a felülvizsgált betegájékoztatóból, mivel erre nézve a CHMP elegendő indoklást talált, így megállapodott ennek a négy ellenjavallatnak a törléséről.

A Diovan Comp terhesség és szoptatás alatt történő alkalmazásával kapcsolatban a CHMP úgy döntött, hogy a szoptatást mint ellenjavallatot törli a felülvizsgált alkalmazási előírásból. Az AIIR (angiotenzin-II-receptor)-antagonisták alkalmazását nem kellene ellenjavallni szoptatás alatt. Bár a hidroklorotiazid kiválasztódik az anyatejbe, ez nem képezi ellenjavallat alapját.

4.4. pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A nátrium- és/vagy volumenhiányos betegekkel kapcsolatban a CHMP megegyezett abban, hogy törlik ennek a bekezdésnek az utolsó mondatát arra hivatkozva, hogy ez tankönyvi ismeret: „*Folyadék vagy elektrolit egyensúlyzavarra figyelmeztető jelek a szájszárazság, szomjúság, gyengeség, levertség, álmoság, nyugtalanság, izomfájdalmak vagy görcsök, izomgyengeség, hipotónia, oliguria, tachikardia és gyomor-bélrendszeri zavarok, úgymint a hányinger és hányás.*”

A CHMP azt javasolta, hogy vezessék be a „fényérzékenység hidroklorotiazid hatására” bekezdést ebbe a pontba úgy, hogy keresztvivatkozást helyeznek el a 4.8. pontra, továbbá egy speciális figyelmeztetést közölnek a mellékpajzsmirigy-funkció vizsgálatával kapcsolatban. A sportolókra vonatkozó speciális figyelmeztetést törölték, mivel a CHMP úgy vélte, hogy sportolási célokra nem szabad gyógyszert szedni.

4.5. pont - Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A CHMP ajánlásával összhangban feltüntették a valzartánnal és hidroklorotiaziddal kapcsolatos kölcsönhatásokat. Továbbá törölték a tetraciklinnel kapcsolatos kölcsönhatással foglalkozó bekezdést. Megvitatták a Diovan Comp alkalmazásával egy időben történő alkoholfogyasztással kapcsolatos állítást, miszerint ez *elősegítheti az ortosztatisz hipotónia kialakulását.*

A CHMP úgy ítélte meg, hogy ebben a pontban érdemes lenne információt közölni azon szállítófehéjéről, amelyek szereppel bírnak a valzartán és a hidroklorotiazid felvételével és eliminációjával kapcsolatban. A forgalomba hozatali engedély jogosultja megindokolta azon döntését, hogy miért nem közölt információt a szállítófehéjéről a Diovan Comp alkalmazási előírásának 4.5. pontjában, amely összhangban van a Diovan betérjesztésének kimenetelével.

A CHMP egyetértett abban, hogy a harmonizált betegájékoztatóban feltüntessék a Diovan Comp alábbi szerekekkel való kölcsönhatását: metformin és jódtartalmú kontrasztanyagok.

4.6. pont - Terhesség és szoptatás

Az angiotenzin-II-receptorantagonista gyógyszerosztályra (AIIRA) vonatkozó harmonizált megfogalmazást 2007 októberében vezették be (Az EMEA farmakovigilanciai munkacsoportja által kidolgozott, az ACE-gátlók és AIIRA-k terhességben történő alkalmazására vonatkozó ajánlások). A Diovan-ra vonatkozó dokumentumok minőségellenőrzésével kapcsolatban kapott észrevételek, valamint a csoportszintű jelölés szövege alapján, amely az AIIA-k terhességben történő alkalmazására vonatkozik, módosították a 4.6. pontot.

A CHMP az olvashatóság érdekében felülvizsgálta ezt a pontot és megállapodott abban, hogy ebben a pontban információt kell közölni a tiaziddal kapcsolatban is.

4.8 - Nemkívánatos hatások

A CHMP megállapodott abban, hogy a mellékhatásként számon tartott *veseelégtelenségről* is információt kell közölni, amint az a Diovan alkalmazási előírásában is szerepel. Az *ájulás* feltüntetése a 4.8. pontban szintén indokolt. Az alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatásokkal összhangban a CHMP az ájulást a gyógyszer-mellékhatások azon csoportjába sorolta, amelynek gyakorisága „nem ismert”.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

Mivel:

- a betérjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
 - a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,
- a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély módosítását, amely tekintetében a Diovan Comp-ra és a kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 80 mg/12,5 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 160 mg/12,5 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 160 mg/25 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 320 mg/12,5 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 320 mg/25 mg filmtabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg valzartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.
160 mg valzartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.
160 mg valzartán és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.
320 mg valzartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.
320 mg valzartán és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

[A tagállam tölti ki]

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Esszenciális hipertónia kezelése felnőtteknél.

A Diovan Comp fix dózisú kombináció olyan betegek esetén javallt, akiknek a vérnyomása valzartán vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem állítható be megfelelően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Diovan Comp X mg/Y mg javasolt adagja naponta egy filmtabletta. Az egyes összetevőkkel külön-külön végzett dózisemelés javasolt. A hypotonia és az egyéb mellékhatások kockázatának csökkentése céljából az egyes összetevők mennyiségét minden esetben dózistról dózisra kell emelni. Klinikailag arra alkalmas esetekben a monoterápiáról a fix kombinációra való közvetlen átváltás mérlegelhető azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása valzartán vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem állítható be megfelelően, feltéve, hogy az egyes összetevők dózisemelése a javasoltnak megfelelően, lépcsőzetesen történik.

A Diovan Comp-ra adott klinikai válaszreakciót a kezelés megkezdése után értékelni kell, és amennyiben a vérnyomás továbbra sem áll be, akkor az adag bármelyik összetevő mennyiségének növelésével a maximális Diovan Comp 320 mg/25 mg adagig emelhető.

Az antihipertenzív hatás két héten belül kialakul.

A legtöbb betegnél a maximális hatás 4 héten belül figyelhető meg. Néhány beteg esetében azonban 4-8 hetes kezelésre lehet szükség. Ezt figyelembe kell venni a dózisemelés során.

Amennyiben a Diovan Comp 320 mg/25 mg 8 hetes alkalmazását követően nem tapasztalható további jelentős hatás, megfontolandó egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszer alkalmazása a kezelés kiegészítéseként vagy alternatív kezelésként (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A Diovan Comp étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető, és vízzel kell bevenni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc) nem szükséges a dózis módosítása. A hidroklorotiazid összetevő miatt a Diovan Comp súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A cholestasissal nem járó enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a valzartán dózis nem haladhatja meg a 80 mg-ot (lásd 4.4 pont). A Diovan Comp súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Idősek

Időseknél nem szükséges a dózis módosítása.

Gyermekegyógyászati betegek

A Diovan Comp alkalmazása 18 év alatti gyermekeknél nem ajánlott, mivel nem állnak rendelkezésre adatok a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozóan.

4.3 Ellenjavallatok

- A valzartánnal, a hidroklorotiaziddal, egyéb szulfonamid-származékot tartalmazó gyógyszerekkel vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A terhesség második és harmadik trimesztere (4.4 és 4.6 pont).
- Súlyos májkárosodás, továbbá biliaris cirrhosis és cholestasis.
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), anuria.
- Refrakter hypokalaemia, hyponatraemia, hypercalcaemia és tünetekkel járó hyperuricaemia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szérum elektrolit eltérések

Valzartán

Egyidejű adása káliumpótló készítményekkel, kálium-megtakarító diuretikumokkal, káliumtartalmú sópótlókkal vagy egyéb szerekkel, amelyek növelhetik a káliumszintet (heparin, stb.) nem ajánlott. Az esettől függően a káliumszintet monitorozni kell.

Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumokkal, köztük a hidroklorotiaziddal végzett kezelés alatt hypokalaemiáról számoltak be. A szérum káliumszint gyakori ellenőrzése javasolt.

A tiazid diuretikumokkal, köztük a hidroklorotiaziddal végzett kezelés hyponatraemiával és hypocholemaemiás alkalosissal jár. A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid is növeli a magnézium vizelettel történő kiválasztását, ami hypomagnesaemiát eredményezhet. A tiazid diuretikumok csökkentik a kalcium kiválasztását. Ez hypercalcaemiát eredményezhet.

Mint minden, diuretikus kezelést kapó betegnél, a szérum elektrolitszintek rendszeres ellenőrzését megfelelő időközönként el kell végezni.

Nátrium- és/vagy volumenhiányos betegek

A tiazid diuretikumokat, köztük hidroklorotiazidot kapó betegeknél figyelni kell a folyadék- vagy elektrolitháztartás zavarára utaló klinikai tüneteket.

Súlyos nátrium- és/vagy volumenhiányos (pl. nagy dózisú diuretikus kezelésben részesülő) betegeknél ritkán szimptomás hypotonia fordulhat elő a Diovan Comp-kezelés megkezdésekor. A nátrium- és/vagy volumenhiányt a Diovan Comp-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Súlyos krónikus szívelégtelenségben vagy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó, egyéb betegségekben szenvedő betegek

Olyan (például súlyos szívelégtelenségben szenvedő) betegeknél, akik veseműködése a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ, az angiotenzin konvertáz-gátlókkal való kezelés oliguriát és/vagy progresszív azotaemiát okozott, valamint ritkán akut veseelégtelenséget is. A Diovan Comp súlyos krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél történő alkalmazása nem elfogadott. Ezért nem lehet kizárni, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása miatt a Diovan Comp alkalmazása is a veseműködés romlásával járhat. A Diovan Comp ezeknél a betegeknél nem alkalmazható.

Arteria renalis stenosis

A Diovan Comp nem használható olyan hypertóniás betegek kezelésére, akiknek egy- vagy kétoldali arteria renalis stenosisuk van vagy akiknek a soliter veséjén van arteria stenosis, mivel az ilyen betegeknél a vér karbamid- és a szérum kreatininszintje megemelkedhet.

Elsődleges hiperaldoszteronizmus

Elsődleges hiperaldoszteronizmusban szenvedő betegeket nem szabad Diovan Comp-pal kezelni, mivel náluk a renin-angiotenzin rendszer nem aktív.

Aorta- vagy mitrális billentyűszűkület, hipertrófiás obstruktív kardiomiopátia

Akárcsak minden egyéb értágító készítmény esetében, az aorta- vagy mitrális billentyűszűkületben, illetve hipertrófiás obstruktív kardiomiopátiában (HOCM) szenvedő betegeknél különös óvatosság szükséges.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adag módosítása, ha a kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc (lásd 4.2 pont). A szérum kálium-, kreatinin- és húgysavszint időszakos ellenőrzése javasolt, ha a Diovan Comp-ot vesekárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák.

Veseátültetés

Jelenleg nincs tapasztalat a Diovan Comp veseátültetésen átesett betegeknél való biztonságos alkalmazására vonatkozóan.

Májkárosodás

A cholestasissal nem járó enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a Diovan Comp óvatossággal alkalmazandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Systemás lupus erythematosus

Beszámoltak arról, hogy a tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid is súlyosbíthatják vagy aktiválhatják a systemás lupus erythematosust.

Egyéb metabolikus zavarok

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid is megváltoztathatják a glükóz toleranciát és növelhetik a szérum koleszterin-, triglicerid- és húgysavszintjét. Diabetikus betegeknél az inzulin vagy az orális antidiabetikumok adagjának módosítására lehet szükség.

A tiazidok csökkenthetik a kalcium vizelettel történő kiválasztódását, és ismert kalcium-anyagcsere-zavar nélkül is a szérum kalciumszint intermittáló és enyhe emelkedését idézhetik elő. A jelentős hypercalcaemia a háttérben megbújó hyperparathyreosis bizonyítéka lehet. A tiazidok adását a mellékpajzsmirigy funkciójának vizsgálata előtt abba kell hagyni.

Fényérzékenység

A tiazid diuretikumok mellett fényérzékenységi reakciók eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). Ha a kezelés alatt fényérzékenységi reakció alakul ki, akkor a kezelés leállítása javasolt. Ha a diuretikum újradaadásra szükségesnek tűnik, akkor a napnak vagy a mesterséges UV-A sugaraknak kitett területek védelme javasolt.

Terhesség

Terhesség alatt nem szabad angiotenzin-II receptor antagonistá (AIIRA) kezelést kezdeni. Hacsak az AIIRA kezelés folytatása nem létfontosságú, azoknál a betegeknél, akik terhességet terveznek, olyan alternatív vérnyomáscsökkentő kezelésre kell átváltani, amely biztonságosan alkalmazható terhesség ideje alatt. Terhesség megállapítása esetén az AIIRA kezelést azonnal meg kell szakítani és – szükség esetén – alternatív kezelést kell megkezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Általános

Óvatosnak kell lenni az olyan betegeknél, akik korábban túlérzékenységet mutattak más angiotenzin-II receptor antagonistákra. A hidroklorotiazidra mutatott túlérzékenységi reakciónak az allergiás és az asztmás betegeknél nagyobb a valószínűsége.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mind a valzartánnal, mind a hidroklorotiaziddal összefüggő gyógyszerkölsönhatások

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

Lítium

ACE-gátlókkal és tiazidokkal, köztük a hidroklorotiaziddal való egyidejű adása esetén a szérumb lítiumszint és –toxicitás visszafordítható emelkedéséről számoltak be. Annak következtében, hogy nem áll rendelkezésre tapasztalat a valzartán és lítium egyidejű alkalmazására vonatkozóan, ez a kombináció nem ajánlott. Amennyiben együttadásuk szükségesnek bizonyul, a szérumb lítiumszint gondos monitorozása ajánlott.

Elővigyázatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Más vérnyomáscsökkentő szerek

A Diovan Comp fokozhatja más, vérnyomáscsökkentő tulajdonsággal rendelkező szerek (pl. ACE-gátlók, béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók) hatásait.

Presszor aminok (pl. noradrenalin, adrenalin)

A presszor aminokra adott válaszreakció csökkenhet, de nem olyan mértékben, hogy az eleve kizárná azok alkalmazását.

Nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok), beleértve a szelektív COX-2 gátlókat, acetilszalícilsavat (>3 g/nap) és a nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentőket

A nem szteroid gyulladáscsökkentők egyidejű alkalmazás esetén mind az angiotenzin-II antagonisták, mind a hidroklorotiazid vérnyomáscsökkentő hatását csökkenthetik. Ráadásul a Diovan Comp és a nem szteroid gyulladáscsökkentők egyidejű alkalmazása a veseműködés romlásához és a szérumb káliumszint emelkedéséhez vezethet. Ezért a kezelés elején ajánlott figyelemmel kísérni a veseműködést, illetve biztosítani kell a beteg megfelelő hidrálását.

A valzartánnal összefüggő gyógyszerkölsönhatások

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

Kálium-megtakarító diuretikumok, káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók és egyéb készítmények, amelyek növelhetik a káliumszintet

Amennyiben szükségesnek tartják egy káliumszintet befolyásoló gyógyszer és a valzartán egyidejű alkalmazását, a plazma káliumszint monitorozása ajánlott.

Nincs gyógyszerkölsönhatás

Valzartánnal végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokban nem észleltek klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatásokat a valzartán és a következő vegyületek egyike között sem: cimetidin, warfarin, furoszemid, digoxin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid. A digoxin és az indometacin kölsönhatásba léphet a Diovan Comp hidroklorotiazid összetevőjével is (lásd a hidroklorotiaziddal összefüggő kölsönhatásokat).

A hidroklorotiaziddal összefüggő gyógyszerkölsönhatások

Elővigyázatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Káliumvesztéssel és hypokalaemiával járó gyógyszerek (pl. kaliuretikus diuretikumok, kortikoszteroidok, laxatívumok, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, szalicilsav és -derivátumok)

Ha ezeket a gyógyszereket a hidroklorotiazid-valzartán kombinációval együtt rendelik, akkor a plazma káliumszint ellenőrzése javasolt. Ezek a gyógyszerek potenciálhatják a hidroklorotiazid szérumban káliumszintre gyakorolt hatását (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek, amelyek torsades de pointes-t okozhatnak

- Ia. csoportba tartozó antiarrhythmias szerek (pl. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- III. csoportba tartozó antiarrhythmias szerek (pl. amiodaron, szotalol, dofetilid, ibutilid)
- Néhány antipszichotikum (pl. tioridazin, klórpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, szulpirid, szultoprid, amiszulpid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Egyéb gyógyszerek (pl. bepridil, ciszaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, ketanszerin, mizolasztin, pentamidin, sparflaxacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

A hypokalaemia kockázata miatt a hidroklorotiazidot óvatosan kell alkalmazni, ha olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek torsades de pointes-t okozhatnak.

Digitálisz glikozidok

Nemkívánatos hatásként tiazid indukálta hypokalaemia vagy hypomagnesaemia fordulhat elő, ami digitális indukálta cardialis arrhythmias kialakulásának kedvez.

Kalcium sók és D--vitamin

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid D-vitaminnal vagy kalcium sókkal történő együttes alkalmazása elősegítheti a szérumban kalciumszint emelkedését.

Antidiabetikus szerek (orális szerek és inzulin)

A tiazid-kezelés befolyásolhatja a glükóz toleranciát. Az antidiabetikum dózisának módosítására lehet szükség.

A metformint óvatosan kell alkalmazni a hidroklorotiaziddal összefüggő, potenciális funkcionális veseelégtelenség okozta laktát-acidózis kockázata miatt.

Béta-blokkolók és diazoxid

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid béta-blokkolókkal történő együttes alkalmazása növelheti a hyperglykaemia kockázatát. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid fokozhatja a diazoxid hyperglykaemiás hatását.

A köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek (probenecid, szulfínpirazon és allopurinol)

Az uricosuriás gyógyszerek adagjának módosítása válhat szükségessé, mivel a hidroklorotiazid emelheti a szérumban húgysavszintet. A probenecid vagy a szulfínpirazon adagjának emelése válhat szükségessé. A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid együttes alkalmazása növelheti az allopurinollal szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulási gyakoriságát.

Antikolinerg szerek (pl. atropin, biperiden)

Az antikolinerg szerek – nyilvánvalóan a tápcsatorna motilitásának és a gyomorürülés sebességének csökkentése révén – növelhetik a tiazid-típusú diuretikumok biohasznosulását.

Amantadin

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid növelhetik az amantadin okozta mellékhatások kockázatát.

Kolesztiramin és kolesztipol-gyanták

A tiazid diuretikumok, köztük a hidroklorotiazid felszívódása az anion-cserélő gyanták jelenlétében csökken.

Cytotoxikus szerek (pl. ciklofoszfamid, metotrexát)

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid csökkenthetik a cytotoxikus szerek kiválasztódását, és potencírozhatják azok myelosuppressív hatásait.

Nem depolarizáló harántcsíkoltizom-relaxánsok (pl. tubokurarin)

A tiazidok, köztük a hidroklorotiazid potencírozhatják a kuráre-származékok hatásait.

Ciklosporin

A ciklosporinnal történő egyidejű kezelés növelheti a hyperuricaemia és a köszvény-típusú szövődmények kockázatát.

Alkohol, anaestheticumok és sedativumok

Az orthostaticus hypotonia potencírozása fordulhat elő.

Metildopa

A metildopával és a hidroklorotiaziddal végzett egyidejű kezelést kapó betegeknél egyedülálló esetekben haemolyticus anaemiáról számoltak be.

Karbamazepin

A hidroklorotiazidot és karbamazepint egyidejűleg kapó betegeknél hyponatraemia alakulhat ki. Ezért ezeket a betegeket tájékoztatni kell a hyponatraemiás reakciók lehetőségéről, és ennek megfelelően ellenőrizni kell őket.

Jódozott kontrasztanyagok

Diuretikum-indukálta dehydratio esetén fokozott a heveny veseelégtelenség kockázata, főként jódozott készítmények nagy dózisa esetén. A betegeket ezek alkalmazása előtt rehidrálni kell.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

Valzartán

Az angiotenzin-II receptor antagonisták (AIIRA) alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az AIIRA alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első trimeszterében alkalmazott ACE-gátlókkal történő kezelést követően fellépő teratogenitás kockázatával kapcsolatos epidemiológiai bizonyítékok nem meggyőzőek. Ennek ellenére, a kockázat enyhe növekedése nem zárható ki. Jóllehet az angiotenzin-II receptor antagonisták (AIIRA) kezelés kockázatára vonatkozó kontrollált epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre, az említett gyógyszercsoport esetében hasonló kockázat állhat fenn. Hacsak az AIIRA kezelés folytatása nem létfontosságú, azoknál a betegeknél, akik terhességet terveznek, olyan alternatív vérnyomáscsökkentő kezelésre kell átváltani, amely biztonságosan alkalmazható terhesség ideje alatt. Terhesség megállapítása esetén az AIIRA-kezelést azonnal meg kell szakítani és – szükség esetén – alternatív kezelést kell megkezdni.

Az AIIRA-kezelésnek a terhesség II. és III. trimeszterében történő alkalmazásával kapcsolatban ismert, hogy magzatkárosító hatást (csökkent veseműködés, oligohydramnion, a koponyacsontosodás

megkésése) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) fejt ki (lásd továbbá az 5.3 pontot).

Amennyiben az AIIRA hatása a terhesség második trimeszterében lépett fel, a veseműködés és a koponyacsont ultrahangos vizsgálata ajánlott.

Azoknál az újszülötteknél, akiknek anyja AIIRA-t szedett, szorosan figyelemmel kell kísérni, hogy előfordul-e hypotonia (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid terhesség, és különösen az első trimeszter alatt történő alkalmazásával kapcsolatban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az állatkísérletek hiányosak. A hidroklorotiazid átjut a placentán. A hidroklorotiazid farmakológiai hatásmechanizmusa alapján a második- és harmadik trimeszter alatt történő alkalmazása ronthatja a foeto-placentáris perfúziót, és foetalis és neonatalis hatásokat idézhet elő, például icterust, az elektrolit-egyensúly felborulását és thrombocytopeniát.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre adatok a valzartán szoptatás ideje alatt történő alkalmazásával kapcsolatosan. A hidroklorotiazid kiválasztódik az emberi anyatejbe. Ezért a Diovan Comp szoptatás alatt történő alkalmazása nem javasolt. Olyan alternatív kezelést kell előnyben részesíteni a szoptatás ideje alatt, amely biztonságossági profilja jobban ismert, különösen az újszülöttek vagy koraszülöttek esetében.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Diovan Comp-nak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Gépjárművezetés vagy gépek kezelése során figyelembe kell venni, hogy esetenként szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A klinikai vizsgálatokban jelentett, a placebóhoz viszonyítva a valzartán és a hidroklorotiazid együttes adásakor gyakrabban kialakuló mellékhatások és laboratóriumi eltérések, valamint a forgalomba hozatalt követő eseti beszámolók az alábbiakban szervrendszerenként kerülnek bemutatásra. Azok a mellékhatások, amelyekről ismert, hogy az önállóan adott összetevő esetén kialakulnak, de a klinikai vizsgálatok során mégsem észlelték, a valzartán/hidroklorotiazid-kezelés alatt kialakulhatnak.

A gyógyszer-mellékhatások gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra, elsőként a leggyakoribb, az alábbi megállapodás szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A valzartán/hidroklorotiazid alkalmazása mellett kialakuló mellékhatások gyakoriságai

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori	Dehydratio
-------------	------------

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon ritka	Szédülés
Nem gyakori	Paraesthesia
Nem ismert	Ájulás

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori	Homályos látás
-------------	----------------

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori	Tinnitus
-------------	----------

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori	Hypotonia
-------------	-----------

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori	Köhögés
Nem ismert	Nem szív eredetű pulmonalis oedema

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon ritka	Diarrhoea
--------------	-----------

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori	Myalgia
Nagyon ritka	Arthralgia

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert	Beszűkült veseműködés
------------	-----------------------

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori	Fáradtság
-------------	-----------

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem ismert	Emelkedett szérumsavszint, emelkedett szérumbilirubin- és szérum kreatininszint, hypokalaemia, hyponatraemia, emelkedett karbamidnitrogénszint, neutropenia
------------	---

Az egyes összetevőkre vonatkozó további információk

A korábban az egyes összetevők valamelyike esetén jelentett mellékhatások a Diovan Comp esetén is potenciális nemkívánatos hatásként jelentkezhetnek, még akkor is, ha a klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követő időszak alatt nem észlelték.

2. táblázat A valzartán alkalmazása mellett kialakuló mellékhatások gyakoriságai**Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek**

Nem ismert	Csökkent haemoglobinszint, csökkent haematocrit, thrombocytopenia
------------	---

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert	Egyéb túlérzékenységi/allergiás reakciók, beleértve a szérumbetegséget is
------------	---

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert	A szérumszint emelkedése
------------	--------------------------

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori	Vertigo
-------------	---------

Érbetegségek és tünetek

Nem ismert	Vasculitis
------------	------------

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori	Hasi fájdalom
-------------	---------------

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem ismert	A májfunkciós értékek emelkedése
------------	----------------------------------

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert	Angiooedema, bőrkiütés, pruritus
------------	----------------------------------

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert	Veseelégtelenség
------------	------------------

3. táblázat A hidroklorotiazid alkalmazása mellett kialakuló mellékhatások gyakoriságai

A hidroklorotiazidot sok éve széles körben rendelik, gyakran magasabb dózisokban, mint amik a Diovan Comp-ban vannak. Az alábbi mellékhatásokról számoltak be a tiazid diuretikum monoterápiával, köztük a hidroklorotiaziddal kezelt betegeknel:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka	Thrombocytopenia néha purpurával
Nagyon ritka	Agranulocytosis, leukopenia, haemolyticus anaemia, csontvelő-depresszió

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon ritka

Túlérzékenységi reakciók

Pszichiátriai kórképek

Ritka

Depresszió, alvászavarok

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Ritka

Fejfájás

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Ritka

Cardialis arrhythmia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori

Orthostaticus hypotonia

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nagyon ritka

Respiratorikus distress, beleértve a pneumonitist és a pulmonalis oedemát

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori

Étvágytalanság, enyhe hányinger és hányás

Ritka

Obstipatio, gastrointestinális diszkomfort

Nagyon ritka

Pancreatitis

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Ritka

Intrahepaticus cholestasis vagy icterus

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori

Urticaria és egyéb típusú kiütések

Ritka

Fényérzékenység

Nagyon ritka

Vasculitis necrotisans és toxicus epidermalis necrolysis, cutan lupus erythematosus-szerű reakciók, a cutan lupus erythematosus reaktivációja

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Gyakori

Impotencia

4.9 Túlادagolás**Tünetek**

A valzartán túlادagolása nagymértékű hypotóniát okozhat, ami tudatszint-csökkenéshez, a keringés összeomlásához és/vagy sokkhoz vezethet. Emellett a következő panaszok és tünetek jelentkezhetnek a hidroklorotiazid összetevő túlادagolása következtében: hányinger, somnolencia, hypovolaemia és szívritmuszavarokkal és izomgörcsökkel járó elektrolytavarok.

Kezelés

A terápiás intézkedések a lenyelés időpontjától, illetve a tünetek típusától és súlyosságától függnének; a vérkeringés stabilizálása elsődleges jelentőségű.

Hypotonia előfordulása esetén a beteget fekvő testhelyzetbe kell helyezni, és gyorsan só- és volumenpótlást kell végezni.

A valzartán erős plazmakötődése következtében haemodialysissal nem távolítható el, ezzel szemben a hidroklorotiazid ürülése dialysissal elérhető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Angiotensin II antagonisták és diuretikumok, valzartán és diuretikumok, ATC kód: C09D A03

Valzartán/hidroklorotiazid

Egy 12,5 mg hidroklorotiaziddal nem megfelelően beállított betegeken végzett kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés

vérnyomáscsökkenést figyeltek meg a 80/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (14,9/11,3 Hgmm), mint a 12,5 mg hidroklorotiazid (5,2/2,9 Hgmm) és a 25 mg hidroklorotiazid (6,8/5,7 Hgmm) esetén. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 80/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (60%), mint a 12,5 mg hidroklorotiazidra (25%) és a 25 mg hidroklorotiazidra (27%).

Egy 80 mg valzartánnal nem megfelelően beállított betegeken végzett kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg a 80/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (9,8/8,2 Hgmm), mint a 80 mg valzartán (3,9/5,1 Hgmm) és a 160 mg valzartán (6,5/6,2 Hgmm) esetén. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 80/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (51%), mint a 80 mg valzartánra (36%) és a 160 mg valzartánra (37%).

Egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos, faktoriális elrendezésű, a valzartán/ hidroklorotiazid különböző dózisú kombinációit a benne lévő összetevőkkel összehasonlító vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg a 80/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (16,5/11,8 Hgmm), mint a placebo (1,9/4,1 Hgmm), illetve mind a 12,5 mg hidroklorotiazid (7,3/7,2 Hgmm), mind pedig a 80 mg valzartán (8,8/8,6 Hgmm) esetén. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 80/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (64%), mint a placebóra (29%) és a hidroklorotiazidra (41%).

Egy 12,5 mg hidroklorotiaziddal nem megfelelően beállított betegeken végzett kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg a 160/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (12,4/7,5 Hgmm), mint a 25 mg hidroklorotiazid (5,6/2,1 Hgmm) esetén. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (vérnyomás <140/90 Hgmm vagy a szisztolés vérnyomáscsökkenés ≥ 20 Hgmm vagy a diasztolés vérnyomáscsökkenés ≥ 10 Hgmm) a 160/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (50%), mint a 25 mg hidroklorotiazidra (25%).

Egy 160 mg valzartánnal nem megfelelően beállított betegeken végzett kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg mind a 160/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (14,6/11,9 Hgmm), mind pedig a 160/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (12,4/10,4 Hgmm) esetén egyaránt, mint a 160 mg valzartán (8,7/8,8 Hgmm) esetén. A 160/25 mg-os és a 160/12,5 mg-os adagok esetén mért vérnyomáscsökkenés közti különbség szintén elérte a statisztikai szignifikancia mértékét. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 160/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (68%) és a 160/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (62%), mint a 160 mg valzartánra (49%).

Egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos, faktoriális elrendezésű, a valzartán/ hidroklorotiazid különböző dózisú kombinációit a benne lévő összetevőkkel összehasonlító vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg a 160/12,5 mg (17,8/13,5 Hgmm), illetve a 160/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (22,5/15,3 Hgmm), mint a placebo (1,9/4,1 Hgmm), illetve a megfelelő monoterápiák, azaz a 12,5 mg hidroklorotiazid (7,3/7,2 Hgmm), a 25 mg hidroklorotiazid (12,7/9,3 Hgmm) és a 160 mg valzartán (12,1/9,4 Hgmm) esetén. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 160/25 mg valzartán/hidroklorotiazid (81%) és a 160/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (76%), mint a placebóra (29%), illetve a megfelelő monoterápiákra, azaz a 12,5 mg hidroklorotiazidra (41%), a 25 mg hidroklorotiazidra (54%) és a 160 mg valzartánra (59%).

Egy 12,5 mg hidroklorotiaziddal nem megfelelően beállított betegeken végzett kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg a 160/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció

(12,4/7,5 Hgmm), mint a 25 mg hidroklorotiazid (5,6/2,1 Hgmm) esetén. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (vérnyomás <140/90 Hgmm vagy a szisztolés vérnyomáscsökkenés ≥ 20 Hgmm vagy a diasztolés vérnyomáscsökkenés ≥ 10 Hgmm) a 160/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (50%), mint a 25 mg hidroklorotiazidra (25%).

Egy 160 mg valzartánnal nem megfelelően beállított betegeken végzett kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg mind a 160/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (14,6/11,9 Hgmm), mind pedig a 160/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (12,4/10,4 Hgmm) esetén egyaránt, mint a 160 mg valzartán (8,7/8,8 Hgmm) esetén. A 160/25 mg-os és a 160/12,5 mg-os adagok esetén mért vérnyomáscsökkenés közti különbség szintén elérte a statisztikai szignifikancia mértékét. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 160/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (68%) és a 160/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (62%), mint a 160 mg valzartánra (49%).

Egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos, faktoriális elrendezésű, a valzartán/ hidroklorotiazid különböző dózisú kombinációit a benne lévő összetevőkkel összehasonlító vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg a 160/12,5 mg (17,8/13,5 Hgmm), illetve a 160/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (22,5/15,3 Hgmm), mint a placebo (1,9/4,1 Hgmm), illetve a megfelelő monoterápiák, azaz a 12,5 mg hidroklorotiazid (7,3/7,2 Hgmm), a 25 mg hidroklorotiazid (12,7/9,3 Hgmm) és a 160 mg valzartán (12,1/9,4 Hgmm) esetén. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 160/25 mg valzartán/hidroklorotiazid (81%) és a 160/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (76%), mint a placebóra (29%), illetve a megfelelő monoterápiákra, azaz a 12,5 mg hidroklorotiazidra (41%), a 25 mg hidroklorotiazidra (54%) és a 160 mg valzartánra (59%).

Egy 320 mg valzartánnal nem megfelelően beállított betegeken végzett kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg mind a 320/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (15,4/10,4 Hgmm), mind pedig a 320/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (13,6/9,7 Hgmm) esetén egyaránt, mint a 320 mg valzartán (6,1/5,8 Hgmm) esetén. A 320/25 mg-os és a 320/12,5 mg-os adagok esetén mért vérnyomáscsökkenés közti különbség szintén elérte a statisztikai szignifikancia mértékét. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 320/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (75%) és a 320/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (69%), mint a 320 mg valzartánra (53%).

Egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos, faktoriális elrendezésű, a valzartán/ hidroklorotiazid különböző dózisú kombinációit a benne lévő összetevőkkel összehasonlító vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg a 320/12,5 mg (21,7/15,0 Hgmm), illetve a 320/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (24,7/16,6 Hgmm), mint a placebo (7,0/5,9 Hgmm), illetve a megfelelő monoterápiák, azaz a 12,5 mg hidroklorotiazid (11,1/9,0 Hgmm), a 25 mg hidroklorotiazid (14,5/10,8 Hgmm) és a 320 mg valzartán (13,7/11,3 Hgmm) esetén. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 320/25 mg valzartán/hidroklorotiazid (85%) és a 320/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (83%), mint a placebóra (45%), illetve a megfelelő monoterápiákra, azaz a 12,5 mg hidroklorotiazidra (60%), a 25 mg hidroklorotiazidra (66%) és a 320 mg valzartánra (69%).

Egy 320 mg valzartánnal nem megfelelően beállított betegeken végzett kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg mind a 320/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (15,4/10,4 Hgmm), mind pedig a 320/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (13,6/9,7 Hgmm) esetén egyaránt, mint a 320 mg valzartán (6,1/5,8 Hgmm) esetén.

A 320/25 mg-os és a 320/12,5 mg-os adagok esetén mért vérnyomáscsökkenés közti különbség szintén elérte a statisztikai szignifikancia mértékét. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 320/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (75%) és a 320/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (69%), mint a 320 mg valzartánra (53%).

Egy kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos, faktoriális elrendezésű, a valzartán/ hidroklorotiazid különböző dózisú kombinációit a benne lévő összetevőkkel összehasonlító vizsgálatban lényegesen nagyobb átlagos szisztolés/diasztolés vérnyomáscsökkenést figyeltek meg a 320/12,5 mg (21,7/15,0 Hgmm), illetve a 320/25 mg valzartán/hidroklorotiazid kombináció (24,7/16,6 Hgmm), mint a placebo (7,0/5,9 Hgmm), illetve a megfelelő monoterápiák, azaz a 12,5 mg hidroklorotiazid (11,1/9,0 Hgmm), a 25 mg hidroklorotiazid (14,5/10,8 Hgmm) és a 320 mg valzartán (13,7/11,3 Hgmm) esetén. Ezen felül a betegek lényegesen nagyobb százaléka reagált (diasztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a csökkenés ≥ 10 Hgmm) a 320/25 mg valzartán/hidroklorotiazid (85%) és a 320/12,5 mg valzartán/hidroklorotiazid kombinációra (83%), mint a placebóra (45%), illetve a megfelelő monoterápiákra, azaz a 12,5 mg hidroklorotiazidra (60%), a 25 mg hidroklorotiazidra (66%) és a 320 mg valzartánra (69%).

A valzartánnal és hidroklorotiaziddal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban a szérum káliumszint dózisfüggő csökkenése fordult elő. A szérum káliumszint csökkenése gyakrabban következett be azoknál a betegeknél, akik 25 mg hidroklorotiazidot kaptak, mint azoknál, akiknek 12,5 mg hidroklorotiazidot adtak. A valzartán/hidroklorotiazid kombinációval végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban a hidroklorotiazid káliumszint-csökkentő hatását a valzartán kálium-megtakarító hatása csökkentette.

A valzartánnal együtt adott hidroklorotiazid kombináció cardiovascularis mortalitásra és morbiditásra gyakorolt kedvező hatásai jelenleg nem ismertek.

Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a hidroklorotiaziddal végzett hosszantartó kezelés csökkenti a cardiovascularis mortalitás és morbiditás kockázatát.

Valzartán

A valzartán orálisan aktív, hatékony, specifikus angiotenzin-II (Ang II) receptor antagonist. A valzartán szelektíven hat az AT₁ receptor altípusra, ami az angiotenzin-II ismert káros hatásaiért felelős. A valzartán okozta AT₁ receptor blokádnak miatt a felszaporodó angiotenzin-II stimulálhatja a blokkolás alatt nem álló AT₂ receptort, ami úgy tűnik, ellensúlyozza az AT₁ receptor hatást. A valzartán nem fejt ki részleges agonista hatást az AT₁ receptorokon, és sokkal nagyobb affinitással (kb. 20 000-szeres) kötődik az AT₁ receptorokhoz, mint az AT₂ receptorokhoz. A valzartán nem kötődik egyéb – a cardiovascularis szabályozásban jelentős szerepet játszó – hormon-receptorokhoz vagy ionszoptornákhoz, ill. azokat nem is blokkolja.

A valzartán nem gátolja az ACE, más néven kinináz-II működését, ami az Ang I-et Ang II-vé alakítja és a bradikinint lebontja. Az angiotenzin-II receptor antagonisták nagy valószínűséggel nem okoznak köhögést, mivel nem hatnak az ACE-ra, és nem potenciálják a bradikinint és a P anyagot. Azokban a klinikai vizsgálatokban, melyekben a valzartánt ACE-gátlóval hasonlították össze, a száraz köhögés incidenciája szignifikánsan ($p < 0,05$) kisebb volt a valzartánnal kezelt csoportban, mint az ACE-gátlóval kezelt csoportban (2,6%, ill. 7,9%). Egy olyan klinikai vizsgálatban, melyet azon betegek bevonásával végeztek, akiknek az anamnézisében ACE-gátló kezelés alatt kialakuló száraz köhögés szerepel, a valzartánt szedő betegek 19,5%-ában, a tiazid diuretikumot szedők 19,0%-ában jelentkezett köhögés, míg az ACE-gátlót szedők esetében 68,5%-ban ($p < 0,05$).

Hipertóniás betegeknél adva a valzartánt, a vérnyomáscsökkenés a pulzusszám változása nélkül következik be. A legtöbb betegben, egyszeri per os alkalmazása után az antihipertenzív hatás 2 órán belül kezdődik, és a vérnyomáscsökkenés kb. 4-6 órán belül éri el maximumát. Az antihipertenzív hatás a bevétel után 24 órán keresztül fennáll. Ismételt adagolás során a maximális vérnyomáscsökkenés bármely dózis esetén 2-4 héten belül bekövetkezik, és a hosszantartó kezelés alatt fennmaradt. Hidroklorotiaziddal kombinálva további jelentős vérnyomáscsökkenés érhető el.

A valzartán hirtelen megvonása nem eredményezett rebound hipertóniát és egyéb nem kívánt klinikai eseményt.

A 2-es típusú diabetesben és microalbuminuriában is szenvedő hipertóniás betegeknek a valzartánról kimutatták, hogy csökkenti az albumin vizelet útján történő kiválasztását. A MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) vizsgálatban 332 2-es típusú diabetesben és microalbuminuriában szenvedő, normális vagy magas vérnyomású és megfelelő veseműködésű (szérumkreatinin <120 $\mu\text{mol/l}$) betegnél (átlagos életkor: 58 év; 265 férfi) tanulmányozták a vizelettel kiválasztott albumin (UAE) csökkenését a valzartán (80-160 mg/nap) hatására az amlodipinhez (5-10 mg/nap) képest (valzartán: 58 $\mu\text{g/perc}$; amlodipin: 55,4 $\mu\text{g/perc}$). 24 hét után a valzartán 42%-kal (-24,2 $\mu\text{g/perc}$; 95% CI: -40,4 - -19,1), az amlodipin pedig kb. 3%-kal (-1,7 $\mu\text{g/perc}$; 95% CI: -5,6 - 14,9) csökkentette az albumin vizelet útján történő ürülését ($p < 0,001$) annak ellenére, hogy a vérnyomás hasonló mértékben csökkent a két csoportban. A Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) vizsgálatban 391 2-es típusú diabetesben és albuminuriában szenvedő (átlag=102 $\mu\text{g/perc}$; 20-700 $\mu\text{g/perc}$), megfelelő veseműködésű (átlagos szérumkreatinin = 80 $\mu\text{mol/l}$), hipertóniás (vérnyomás = 150/88 Hgmm) beteg részvételével mélyrehatóbban tanulmányozták a valzartán hatását a vizelettel kiválasztott albumin csökkenésére. A betegeket véletlenszerűen a három különböző valzartán dózissal (160, 320, ill. 640 mg/nap) kezelt csoport egyikébe sorolták, majd 30 hétig kezelték. A vizsgálat célja az optimális valzartán dózis megállapítása volt, amellyel a 2-es típusú diabetesben szenvedő hipertóniás betegeknek csökkenthető az albumin vizelet útján történő kiválasztása. 30 hét után az albumin vizelet útján történő kiválasztásának százalékos változása a 160 mg valzartán hatására jelentős mértékben, 36%-kal (95% CI: 22 – 47%), 320 mg valzartán hatására pedig 44%-kal csökkent (95% CI: 31 – 54%) az alapszinthez viszonyítva. Ennek alapján arra következtettek, hogy a 2-es típusú diabetesben szenvedő hipertóniás betegekben a 160-320 mg valzartán klinikailag jelentős csökkenést idézett elő az albumin vizelet útján történő kiválasztásában.

Hidroklorotiazid

A tiazid diuretikumok elsősorban a vese distalis kanyarulat csatornáiban hatnak. Kimutatták, hogy a vese cortexében van egy nagy affinitású receptor, és ez a tiazid diuretikumok elsődleges kötődési helye, ezen gátolják a NaCl transzportot a distalis kanyarulat csatornáiban. A tiazidok hatásmechanizmusa feltehetőleg a Cl^- -helyért történő kompetíció útján a Na^+Cl^- symporter gátlásán keresztül érvényesül, ezáltal befolyásolva az elektrolit-reabszorpció mechanizmusát: megközelítőleg azonos mértékben direkt módon növelik a Na^+ és Cl^- kiválasztást, és indirekt módon a diuretikus hatás révén csökkentik a plazmavolumen, ennek következtében növelik a plazma renin aktivitását, növelik az aldoszteron szekréciót, továbbá a vizelettel történő káliumvesztést, és csökkentik a szérum káliumszintet. Mivel a renin-aldoszteron közti kapcsolat az angiotenzin-II közvetítésével jön létre, valzartán együttadásával a szérum káliumszintcsökkenés nem olyan kifejezett, mint ami a hidroklorotiazid monoterápia esetén észlelhető.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Valzartán/hidroklorotiazid

A hidroklorotiazid szisztémás biohasznosulása a valzartánnal való együttes adásakor kb. 30%-kal csökken. A valzartán kinetikáját nem befolyásolja számottevően a hidroklorotiaziddal való együttes alkalmazás. Ez a megfigyelt interakció nem befolyásolja a valzartán és hidroklorotiazid kombinált alkalmazását, mivel a kontrollos klinikai vizsgálatok egyértelmű antihipertenzív hatást mutattak ki, ami nagyobb mértékű volt, mint bármelyik hatóanyag monoterápiában történő alkalmazása vagy placebo adása esetén.

Valzartán

Felszívódás

A valzartán önmagában történő orális alkalmazása után a készítmény 2-4 órán belül éri el a maximális plazmakoncentrációt. Az átlagos abszolút biohasznosulás 23%. Táplálékkal együtt való bevétele esetén a valzartán-terhelés (amit a plazmakoncentráció alatti görbe [AUC] mér) kb. 40%-kal, a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) pedig kb. 50%-kal csökken, jóllehet a dózis bevitelét követő 8 óra eltelte után a koncentráció hasonló volt a két csoportban, azaz táplálékkal és éhgyomorra történő

bevétel esetén. Az AUC csökkenése azonban nem vezet a hatás klinikailag jelentős csökkenéséhez, ezért a valzartán bevehető táplálékkal és étkezéstől függetlenül is.

Megoszlás

A valzartán steady-state (egyensúlyi állapot) megoszlási volumene körülbelül 17 l, ami arra utal, hogy a valzartán nem oszlik el kiterjedten a szövetekben. A valzartán erősen kötődik szérumfehérjékhez (94-97%-ban), főleg szérum albuminhoz.

Biotranszformáció

A valzartán nem megy át nagy mértékű biotranszformáción, hiszen az adag csupán 20%-a nyerhető vissza metabolitok formájában. Egy hidroxil metabolitot azonosítottak a plazmában, alacsony koncentrációban (a valzartán plazmakoncentráció alatti görbéjének kevesebb mint 10%-a). Ez a metabolit farmakológiai szempontból inaktív.

Elimináció

A valzartán multiexponenciális bomlási kinetikát mutat ($t_{1/2\alpha}$ <1 óra és $t_{1/2\beta}$ kb. 9 óra). A valzartán elsősorban a széklettel (az adag kb. 83%-a) és a vizelettel (az adag kb. 13%-a) választódik ki, nagyrészt változatlan formában. Intravénás alkalmazás után a valzartán plazma clearance-e kb. 2 l/óra, vese clearance-e pedig 0,62 l/óra (a teljes clearance kb. 30%-a). A valzartán féleletideje 6 óra.

Hidroklorotiazid

Felszívódás

Egy per os adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors ($t_{\max}$ kb. 2 óra), az abszorpció hasonló karakterisztikát mutat tabletta és szuszpenzió esetében. A hidroklorotiazid abszolút biohasznosulása per os alkalmazás esetén 60-80%. Étellel egyidejűleg alkalmazva az éhgyomri állapottal összehasonlítva a hidroklorotiazid szisztémás hasznosulásának növekedéséről és csökkenéséről is beszámoltak. E hatások mértéke kicsi és klinikai jelentősége csekély. Az átlagos AUC emelkedése lineáris és a terápiás tartományban a dózissal arányos. Ismételt adagoláskor a hidroklorotiazid kinetikája nem változik, és napi egyszeri adagoláskor az akkumuláció minimális.

Megoszlás

A megoszlási és eliminációs kinetikát általánosságban bi-exponenciális csökkenő függvényként jellemezték. A látszólagos megoszlási volumen 4–8 l/kg.

A keringő hidroklorotiazid a szérumfehérjékhez kötődik (40–70%), főként a szérumalbuminhoz. A hidroklorotiazid ezen felül akkumulálódik az erythrocytákban, ami a plazmaszint kb. 1,8-szeresét éri el.

Elimináció

A hidroklorotiazid esetén a felszívódott dózis >95%-a változatlan vegyület formájában a vizeletben választódik ki. A renális clearance passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze. A terminális felezési idő 6-15 óra.

Speciális betegcsoportok

Idős korúak

Néhány idős egyénben a valzartán szisztémás expozíciója a fiatalabbakhoz képest valamivel nagyobb volt, azonban ennek nem volt klinikai jelentősége.

Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a hidroklorotiazid szisztémás clearance-e mind az egészséges, mind a hypertóniás idős betegek esetén kisebb, mint az egészséges fiatal önkénteseknél.

Vesekárosodás

A Diovan Comp ajánlott adagja esetén nem szükséges az adag módosítása azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e 30–70 ml/perc.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance <30 ml/perc) és dialysis kezelés alatt álló betegek Diovan Comp-pal való kezelésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. A valzartán

erős plazmakötődése következtében haemodialysissal nem távolítható el, ezzel szemben a hidroklorotiazid ürülése dialysissal elérhető.

A hidroklorotiazid renális clearance-e passzív filtrációból és a renális tubulusokba történő aktív szekrécióból tevődik össze. Amint az egy, majdnem kizárólag csak a veséken keresztül kiürülő vegyület esetén várható, a veseműködés jelentősen befolyásolja a hidroklorotiazid kinetikáját (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás

Egy enyhe (n=6) és közepes mértékű (n=5) májműködési zavarban szenvedő betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatban a valzartán expozíciója az egészséges önkénteseknél észleltnek megközelítőleg a kétszeresére nőtt.

Nem állnak rendelkezésre adatok a súlyos májműködési zavarban szenvedő betegek valzartán-kezelésére vonatkozóan (lásd 4.3 pont). A májbetegség nem befolyásolja jelentősen a hidroklorotiazid farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A valzartán – hidroklorotiazid kombináció per os alkalmazást követő potenciális toxicitását patkányokon és selyemmajmokon legfeljebb 6 hónapig tartó vizsgálatok során értékelték. Nem született olyan eredmény, ami kizárná a terápiás dózisok emberen történő alkalmazását.

A krónikus toxicitási vizsgálatokban észlelt, a kombináció által okozott elváltozásokat legnagyobb valószínűséggel a valzartán összetevő okozta. A toxikológiai célszerv a vese volt, a reakció jelentősebb volt a selyemmajmokban, mint a patkányokban. A kombináció vélhetően a renális hemodinamika megváltozásán keresztül vesekárosodás kialakulásához vezetett (tubularis basophiliával kísért nephropathia, a plazma karbamid-, plazma kreatinin- és a szérum káliumszint emelkedésével, a vizeletmennyiség növekedésével, valamint a vizelet elektrolitszintjének emelkedésével patkányoknál 30 mg/kg/nap valzartán + 9 mg/kg/nap hidroklorotiazid és selyemmajmokban 10 + 3 mg/kg/nap dózisoktól kezdve). Ez a dózis patkányoknál a mg/m²-alapon számított maximális javasolt humán dózishoz a 0,9-szerese a valzartán és 3,5-szerese a hidroklorotiazid esetén. Ez a dózis selyemmajmokban a mg/m²-alapon számított maximális javasolt humán dózishoz a 0,3-szerese a valzartán és 1,2-szerese a hidroklorotiazid esetén. (A számítások per os adott 320 mg/nap valzartán és 25 mg/nap hidroklorotiazid kombinációt feltételeznek egy 60 kg-os beteg esetén).

A valzartán – hidroklorotiazid kombináció nagy dózisai (patkányoknál 100 + 31 mg/kg/nap és selyemmajmokban 30 + 9 mg/kg/nap dózisoktól kezdve) a vörösvértest paraméterek csökkenését (vörösvértestszám, hemoglobin, hematokrit) idézték elő. Ez a dózis patkányoknál a mg/m²-alapon számított maximális javasolt humán dózishoz a 3,0-szorosa a valzartán és 12-szerese a hidroklorotiazid esetén. Ez a dózis selyemmajmokban a mg/m²-alapon számított maximális javasolt humán dózishoz a 0,9-szerese a valzartán és 3,5-szerese a hidroklorotiazid esetén. (A számítások per os adott 320 mg/nap valzartán és 25 mg/nap hidroklorotiazid kombinációt feltételeznek egy 60 kg-os beteg esetén).

Selyemmajmokban gyomornyálkahártya-károsodást észleltek (30 + 9 mg/kg/nap dózistól kezdve). A kombináció a vesékben az afferens arteriolák hyperplasiáját is előidézte (patkányoknál 600 + 188 mg/kg/nap és selyemmajmokban 30 + 9 mg/kg/nap dózisoktól kezdve). Ez a dózis selyemmajmokban a mg/m²-alapon számított maximális javasolt humán dózishoz a 0,9-szerese a valzartán és 3,5-szerese a hidroklorotiazid esetén. Ez a dózis patkányoknál a mg/m²-alapon számított maximális javasolt humán dózishoz a 18-szorosa a valzartán és 73-szorosa a hidroklorotiazid esetén. (A számítások per os adott 320 mg/nap valzartán és 25 mg/nap hidroklorotiazid kombinációt feltételeznek egy 60 kg-os beteg esetén).

A fent említett hatások a magas valzartán dózisok farmakológiai hatásainak tulajdoníthatók (a renin-felszabadulás angiotenzin-II-indukálta gátlásának blokádja, a renin-termelő sejtek stimulációja

mellett), melyek az ACE-gátlók esetén is kialakulnak. Úgy tűnik, ezeknek az eredményeknek a valzartán terápiás dózisainak embereknél történő alkalmazása esetén nincs jelentősége.

A valzartán – hidroklorotiazid kombináció mutagenitását, kromoszóma-törést okozó hatását és karcinogenitását nem vizsgálták, mivel a két hatóanyag között fellépő gyógyszerköcsönhatásra nincs bizonyíték. Ezeket a vizsgálatokat azonban külön-külön elvégezték a valzartánnal és a hidroklorotiaziddal, és nem észleltek a mutagenitásra, kromoszóma-törést okozó hatásra és karcinogenitásra utaló bizonyítékot.

Patkányban az anyai toxikus dózis (600 mg/ttkg/nap), a terhesség utolsó napjaiban és a szoptatás alatt adva, csökkent túlélési arányt, kisebb testsúlygyarapodást és késleltetett fejlődést okozott az újszülöttekben (fülkagyló és hallójárat fejlődési zavara) (lásd 4.6 pont). A patkányban alkalmazott dózis (600 mg/ttkg/nap) megközelítőleg 18-szorosa a javasolt maximális humán dózisnak mg/m^2 alapon számítva (a számításokat 320 mg/nap dózist és 60 kg-os beteget feltételezve végezték). Hasonló eredményeket tapasztaltak a valzartán/hidroklorotiazid kombináció esetén patkányoknál és nyulaknál. A valzartán/hidroklorotiazid kombinációval patkányokkal és nyulakkal végzett embryo-foetalis fejlődési (szegment II) vizsgálatokban nem volt teratogenitásra utaló bizonyíték. Az anyai toxicitást okozó dózisoknál azonban foetotoxicitást észleltek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 80 mg/12,5 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 160 mg/12,5 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 160 mg/25 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 320 mg/12,5 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 320 mg/25 mg filmtabletta
Valzartán/hidroklorotiazid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg valzartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.
160 mg valzartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.
160 mg valzartán és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.
320 mg valzartán és 12,5 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.
320 mg valzartán és 25 mg hidroklorotiazid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 80 mg/12,5 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 160 mg/12,5 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 160 mg/25 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 320 mg/12,5 mg filmtabletta
Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 320 mg/25 mg filmtabletta
Valzartán/hidroklorotiazid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 80 mg/12,5 mg filmtabletta

Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 160 mg/12,5 mg filmtabletta

Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 160 mg/25 mg filmtabletta

Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 320 mg/12,5 mg filmtabletta

Diovan Comp és egyéb járulékos elnevezések (lásd I. Melléklet) 320 mg/25 mg filmtabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Valzartán/hidroklorotiazid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Diovan Comp és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Diovan Comp szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Diovan Comp-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Diovan Comp-ot tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DIOVAN COMP ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Diovan Comp filmtabletta két hatóanyagot tartalmaz, ezeket valzartánnak és hidroklorotiazidnak hívják. Mind a két hatóanyag segít beállítani a magas vérnyomást (hipertónia).

- A **valzartán** a gyógyszerek azon csoportjába tartozik, amit „angiotenzin-II receptor antagonistának” neveznek, és a magas vérnyomás csökkentésére szolgál. Az angiotenzin-II a szervezetben előforduló anyag, mely az ereket szűkíti, ezzel emeli a vérnyomást. A valzartán az angiotenzin-II ezen hatását gátolja, ezáltal az erek elernyednek és a vérnyomás csökken.
- A **hidroklorotiazid** a gyógyszerek azon csoportjába tartozik, amit tiazid típusú diuretikumoknak (más néven vízhajtóknak) neveznek. A hidroklorotiazid növeli a termelődő vizelet mennyiségét, ami szintén csökkenti a vérnyomást.

A Diovan Comp-ot az egyetlen hatóanyaggal nem megfelelően beállítható magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák.

A magas vérnyomás megnöveli a szív és az artériák terhelését. Ha ez hosszabb ideig fennáll, veszélyezteti az agy, szív és vesék artériáit, és súlyos agyi keringési zavart, szív- és veseelégtelenséget okozhat. A magas vérnyomás növeli a szívroham kockázatát. A vérnyomás normalizálása csökkenti ezen megbetegedések kialakulásának veszélyét.

2. TUDNIVALÓK A DIOVAN COMP SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Diovan Comp-ot

- ha allergiás (túlérzékeny) a valzartánra, a hidroklorotiazidra, a szulfonamid-származékokra (a

- hidroklorotiaziddal kémiai rokon vegyületek) vagy a Diovan Comp egyéb összetevőjére.
- ha **több mint 3 hónapos terhes** (a terhesség korai szakaszában is ajánlott elkerülni a Diovan Comp szedését – lásd a terhességről szóló részt).
- ha **súlyos** májbetegsége van.
- ha **súlyos** vesebetegsége van.
- ha nincs vizelete.
- ha művesekezelésben részesül.
- ha a vére kálium- vagy nátriumszintje a normálisnál alacsonyabb, vagy ha kezelés ellenére is a normálisnál magasabb a vére kalciumszintje.
- ha köszvénye van.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, ne szedje ezt a gyógyszert, és beszéljen kezelőorvosával.

A Diovan Comp fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha kálium-megtakarító gyógyszereket, káliumpótlókat, káliumtartalmú sópótlókat szed vagy olyan egyéb gyógyszereket alkalmaz, amelyek növelik a vére káliumszintjét, mint például a heparin. Lehet, hogy kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell az Ön vérében a kálium mennyiségét.
- ha a vére káliumszintje alacsony.
- ha hasmenése van vagy sokat hány.
- ha nagy adagban szed vízhajtót (diuretikum).
- ha súlyos szívbetegségben szenved.
- ha veseartéria szűkületben szenved.
- ha nemrégiben kapott új vesét.
- ha hiperaldoszteronizmusban szenved. E betegségben a mellékvesék túl sok aldoszteront termelnek. Ha ez érvényes Önre, a Diovan Comp alkalmazása nem ajánlott.
- ha máj- vagy vesebetegségben szenved.
- ha láza, bőrkiütése és ízületi fájdalma van, melyek a szisztémás lupusz eritematózus tünetei lehetnek (SLE, egy úgynevezett autoimmun megbetegedés).
- ha cukorbeteg, köszvénye van, vérében magas a koleszterin- vagy a zsírszint.
- ha az ebbe a gyógyszercsoportba (angiotenzin-II receptor antagonisták közé) tartozó más gyógyszer alkalmazása kapcsán allergiás reakciói voltak, vagy ha allergiás vagy asztmás.
- mert növelheti a bőr napfénnel szembeni érzékenységét.

A Diovan Comp alkalmazása gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt) esetén nem javasolt.

El kell mondja kezelőorvosának, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy terhes lehet). A Diovan Comp koraterhességben nem javasolt, és tilos szedni, ha Ön több mint 3 hónapja terhes, mivel súlyosan károsíthatja gyermekét, ha ebben az időszakban szedi (lásd a terhességre vonatkozó részt).

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A kezelés hatását befolyásolhatja, ha a Diovan Comp-ot bizonyos gyógyszerekkel együtt szedik. Szükség lehet ugyanis valamelyik gyógyszer adagjának módosítására, más óvintézkedésre, illetve néhány esetben a gyógyszerek egyikének elhagyására. Ez főként az alábbi gyógyszerekre érvényes:

- lítium, bizonyos típusú pszichiátriai betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer
- olyan gyógyszerek, amelyek befolyásolják a vér káliumszintjét, illetve amelyekre hatással van a vér káliumszintje, mint például a digoxin, a szívritmus szabályozására szolgáló gyógyszerek, néhány antipszichotikum
- gyógyszerek, amelyek növelhetik a vére káliumszintjét, például káliumpótlók, káliumtartalmú sópótlók, kálium-megtakarító gyógyszerek, heparin

- gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a vére káliumszintjét, például kortikoszteroidok, néhány hashajtó
- diuretikumok (vízhajtók), a köszvény kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint például az allopurinol, a terápiás mennyiségben adott D-vitamin és kalciumpótlók, a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek (a szájon át alkalmazott gyógyszerek vagy az inzulinok)
- más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, mint például a béta-blokkolók vagy a metildopa vagy az ereket szűkítő vagy a szív működését serkentő gyógyszerek, mint például a noradrenalin vagy az adrenalin
- a vércukorszintet emelő gyógyszerek, például a diazoxid
- a rák kezelésére szolgáló gyógyszerek, mint például a metotrexát vagy a ciklofoszfamid
- a fájdalomcsillapítók
- az ízületi gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerek
- az izomlazító gyógyszerek, mint például a tubokurarin
- az antikolinerg gyógyszerek, mint például az atropin vagy a biperiden
- az amantadin (az influenza megelőzésére szolgáló gyógyszer)
- a kolesztiramin és kolesztipol (a magas vérzsírszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek)
- a ciklosporin, a szervátültetés esetén az átültetett szerv kilökődését gátló gyógyszer
- néhány antibiotikum (tetraciklinek), érzéstelenítőszer és nyugtatók
- karbamazepin, a görcsrohammal járó betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszer

A Diovan Comp egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Beveheti a Diovan Comp-ot étkezés közben, vagy étkezéstől függetlenül is.

Ne fogyasszon alkoholt, amíg nem beszélt erről orvosával. Az alkoholtól a nagyobb mértékben csökkenhet a vérnyomása és/vagy nő a szédülés vagy rosszullet kialakulásának a veszélye.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- **Tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha úgy véli, hogy terhes (vagy terhes lehet)**

Kezelőorvosa általában azt tanácsolja majd, hogy hagyja abba a Diovan Comp szedését a tervezett terhesség előtt, illetve terhesség esetén a lehető legrövidebb időn belül, és más gyógyszert ajánl a Diovan Comp helyett. A Diovan Comp nem ajánlott a terhesség korai szakaszban, és nem szabad szednie, ha több mint 3 hónapos terhes, mert ebben az időszakban súlyosan károsíthatja a magzatot.

- **Tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha szoptat vagy nemsokára szoptatni kezd**

A Diovan Comp nem ajánlott szoptató kismamának, és kezelőorvosa más kezelést választhat, ha Ön szoptatni szeretne, különösen, ha újszülöttről vagy koraszülöttről van szó.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mielőtt gépjárművet vezet, gépen dolgozik vagy egyéb, koncentrációt igénylő, potenciálisan veszélyes tevékenységet végez, bizonyosodjon meg arról, hogy hogyan reagál a Diovan Comp hatására. Sok más vérnyomáscsökkentő gyógyszerhez hasonlóan, a Diovan Comp ritkán szédülést okozhat és befolyásolhatja a koncentrálóképeséget.

Fontos információk a Diovan Comp egyes összetevőiről

[A tagállam tölti ki]

3. HOGYAN KELL SZEDNI A DIOVAN COMP-OT?

A Diovan Comp-ot mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Ez segíti a legjobb eredmény elérését és csökkenti a mellékhatások veszélyét. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A magas vérnyomásban szenvedő betegek gyakran nem észlelik a betegség tüneteit. Sokan teljesen jól érzik magukat. Ezért fontos, hogy rendszeresen megjelenjen az előírt ellenőrző vizsgálatokon akkor is, ha jól érzi magát.

Kezelőorvosa pontosan elmondja Önnek, hogy hány Diovan Comp tablettát szedjen. Attól függően, hogy miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa nagyobb vagy kisebb adagot is javasolhat.

- A Diovan Comp szokásos adagja napi egy tablettá.
- Ne változtasson az adagon és ne hagyja abba a tabletták szedését anélkül, hogy beszélt volna a kezelőorvosával.
- A gyógyszert minden nap ugyanabban az időben kell bevenni, általában reggel.
- A Diovan Comp bevehető étkezéskor, de attól függetlenül is.
- A tablettát egy pohár vízzel nyelje le.

Ha az előírtnál több Diovan Comp-ot vett be

Ha súlyos szédülés és/vagy ájulás jelentkezik, feküdjön le, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy kórházához, amennyiben véletlenül az előírtnál nagyobb mennyiséget vett volna be.

Ha elfelejtette bevenni a Diovan Comp-ot

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, mielőtt eszébe jut. Ennek ellenére, ha már közeleg a következő adag ideje, hagyja ki az elfelejtett dózist.

Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Diovan Comp szedését

A Diovan Comp-kezelés megszakítása a magas vérnyomás emelkedését okozhatja. Ne hagyja abba a gyógyszere szedését, amíg a kezelőorvosa nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Diovan Comp is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások bizonyos gyakorisággal fordulhatnak elő, amelyek meghatározását az alábbiak tartalmazzák:

- nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 esetében fordul elő
- gyakori: 100 betegből 1-10 esetében fordul elő
- nem gyakori: 1000 betegből 1-10 esetében fordul elő
- ritka: 10 000 betegből 1-10 esetében fordul elő
- nagyon ritka: 10 000 betegből kevesebb mint 1 esetében fordul elő
- nem ismert: a gyakoriság nem állapítható meg a rendelkezésre álló adatok alapján

Néhány mellékhatás súlyos lehet, és azonnali orvosi kezelést igényelhet:

Azonnal kapcsolatba kell lépnie orvosával, ha angioödéma tüneteit észleli, mint például:

- duzzadt arc, nyelv vagy garat
- nyelési nehézségek
- kiütés, légzési nehézségek

További mellékhatások:

Nem gyakori

- köhögés
- alacsony vérnyomás
- kábultság
- kiszáradás (melynek tünetei a szomjúság, a száraz száj és nyelv, ritka vizeletürítés, sötét színű vizelet, száraz bőr)
- izomfájdalom
- fáradtság
- zsibbadás vagy bizsergés
- homályos látás
- fülzúgás (pl. füttyülés vagy bűgás)

Nagyon ritka

- szédülés
- hasmenés
- ízületi fájdalom

Nem ismert

- légzési nehézség
- jelentősen lecsökkent vizelet-termelődés
- a vér alacsony nátriumszintje (néha hányingerrel, fáradtsággal, zavartsággal, rossz közérzettel és görcsrohamokkal)
- a vér alacsony káliumszintje (néha izomgyengeséggel, izomgörcsökkel, szívritmuszavarral)
- a vér fehérvérsejtszámának csökkenése (olyan tünetekkel, mint például a láz, a bőrfertőzések, fertőzés következtében kialakuló torokfájás vagy szájfekélyek, gyengeség)
- a vér magas bilirubinszintje (amitől súlyos esetekben besárgulhat a bőr és a szemek)
- a vér magas karbamidnitrogén- és kreatininszintje (ami kóros veseműködést jelezhet)
- a vér magas húgysavszintje (amitől súlyos esetekben köszvény alakulhat ki)
- ájulás

Az önmagában adott valzartán vagy hidroklorotiazid kapcsán jelentett, de a Diovan Comp esetén nem észlelt mellékhatások:

Valzartán

Nem gyakori

- forgó érzés
- hasi fájdalom

Nem ismert

- a következő panaszok és tünetek némelyikével együtt jelentkező bőrkiütés viszketéssel vagy anélkül: láz, ízületi fájdalom, izomfájdalom, nyirokcsomók megdagadása és/vagy influenzaszerű tünetek
- bőrkiütés, bíborvörös pontszerű kiütések, láz, bőrviszketés (érgyulladás tünetei)
- a vérlemezkek számának csökkenése (néha szokatlan vérzéssel vagy véraláfutással)
- a vér magas káliumszintje (néha izomgörcsökkel, szívritmuszavarral)
- allergiás reakciók (olyan tünetekkel, mint például a bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, nehézlégzés vagy nyelészavar, szédülés)
- főként az arc és a torok feldagadása, bőrkiütés, viszketés
- a májfunkciós értékek emelkedése
- a hemoglobinszint csökkenése és a vörösvértestek arányának csökkenése a vérben (súlyos esetekben mindkettő vérszegénységet okozhat)
- veseelégtelenség

Hidroklorotiazid

Gyakori

- viszkető bőrkiütés és másfajta bőrkiütés
- étvágycsökkenés
- enyhe hányinger és hányás
- gyengeség, felálláskor ájulás
- merevedési zavar

Ritka

- a bőr feldagadása, felhólyagosodása (a napfénnel szembeni fokozott érzékenység következtében)
- székrekedés, a gyomorban és a belekben jelentkező kellemetlen érzés, májbetegségek (sárga bőr vagy szemek)
- szabálytalan szívverés
- fejfájás
- alvászavarok
- lehangoltság (depresszió)
- a vérlemezék számának csökkenése (néha vérzéssel vagy véraláfutással)

Nagyon ritka

- érgyulladás, melynek tünetei a bőrkiütés, bíborvörös pontszerű kiütések, láz
- viszkető vagy vörös bőr
- az ajkak, szemek vagy száj felhólyagosodása
- hámló bőr
- láz
- ízületi fájdalommal társuló bőrkiütések az arcon
- izombetegség
- láz (a bőrön jelentkező lupusz eritematózus)
- erős felhasi fájdalom, különböző vérsejtek számának csökkenése vagy azok hiánya
- súlyos allergiás reakciók
- nehézlégzés
- tüdőfertőzés; légszomj

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A DIOVAN COMP-OT TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Diovan Comp-ot. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- [Tárolási feltételek – A tagállam tölti ki].
- Ne használja fel a Diovan Comp-ot, ha annak csomagolása sérült vagy az fel van bontva.
- A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Diovan Comp

[A tagállam tölti ki]

Milyen a Diovan Comp készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

[A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}.

[A tagállam tölti ki]