

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI DOSAGGI,
DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL' AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + idroclorotiazide	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + idroclorotiazide	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Belgio	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + idroclorotiazide	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Cipro	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Cipro	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Cipro	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Repubblica Ceca	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Repubblica Ceca	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Repubblica Ceca	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Repubblica Ceca	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Repubblica Ceca	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Repubblica Ceca	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Danimarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM- COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francia	valsartan + idroclorotiazide	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francia	valsartan + idroclorotiazide	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francia	valsartan + idroclorotiazide	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + idroclorotiazide	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + idroclorotiazide	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + idroclorotiazide	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + idroclorotiazide	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + idroclorotiazide	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + idroclorotiazide	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + idroclorotiazide	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Ungheria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + idroclorotiazide	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + idroclorotiazide	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + idroclorotiazide	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + idroclorotiazide	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + idroclorotiazide	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + idroclorotiazide	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + idroclorotiazide	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + idroclorotiazide	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + idroclorotiazide	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + idroclorotiazide	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Lussemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Paesi Bassi	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan	80/12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Portogallo	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + idroclorotiazide	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimate filmate	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimate filmate	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Romania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimate filmate	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Slovacchia	Novartis s.r.o. Prague Repubblica Ceca	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Slovacchia	Novartis s.r.o. Prague Repubblica Ceca	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Slovacchia	Novartis s.r.o. Prague Repubblica Ceca	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Spagna	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + idroclorotiazide	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + idroclorotiazide	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>INN</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Svezia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + idroclorotiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	compresse rivestite con film	orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	valsartan + idroclorotiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	compresse rivestite con film	orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI DIOVAN COMP E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Diovan Comp contiene valsartan e idroclorotiazide. Il valsartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (ARB) oralmente attivo e l'idroclorotiazide (HCTZ) è un diuretico. Tale associazione risulta efficace nei pazienti con pressione sanguigna non sufficientemente controllata tramite valsartan in monoterapia.

Il CHMP ha esaminato una serie di punti divergenti contenuti nelle informazioni sul prodotto Diovan.

Paragrafo 4.1 – Indicazioni terapeutiche (cfr. l'allegato III per le indicazioni terapeutiche approvate)

“Trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti adulti”

I dati forniti dagli studi clinici di fase III (2 fattoriali e 6 su *non responder*) dimostrano che il valsartan somministrato in associazione con HCTZ è efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti con ipertensione essenziale senza una penalizzazione in termini di sicurezza e tollerabilità. L'efficacia dell'associazione valsartan/HCTZ si è mantenuta sul lungo termine (1-3 anni) senza eventi avversi significativi rispetto alla terapia di breve termine. L'associazione di valsartan e HCTZ è risultata generalmente ben tollerata; i profili relativi ad eventi avversi e reazioni avverse al farmaco erano in linea con quelli della classe farmacologica di appartenenza. Inoltre il profilo di sicurezza dei singoli componenti poteva dirsi ben noto. In conclusione, il CHMP ha raccomandato, in linea con la procedura di deferimento recentemente ultimata per Cozaar Comp, di modificare per questa indicazione “antagonista dell'angiotensina II” in “valsartan”.

Il CHMP ha adottato il testo seguente:

“Diovan Comp associazione a dose fissa è indicato nei pazienti con pressione sanguigna non sufficientemente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide”.

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

In questo paragrafo il CHMP ha individuato vari punti di divergenza.

La prima divergenza si riferisce alla proposta di adattare la posologia per le concentrazioni più elevate, sottolineando che un passaggio (*switch*) diretto è possibile solo nei pazienti in corso di monoterapia di valsartan. I dati dei due studi fattoriali e il documento “Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of hypertension” (Linee guida per le indagini cliniche sui medicinali usati contro l'ipertensione) suffragano il cambiamento diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa di 160/25 mg o 320/12,5-25 mg nei pazienti con pressione sanguigna non sufficientemente controllata sia con valsartan sia con idroclorotiazide in monoterapia.

Il CHMP, ritenendo scarsamente fondata la proposta di *switch* dalla monoterapia di HCTZ alla terapia di associazione contenente 160 o 320 mg di valsartan, ha giudicato preferibile una titolazione progressiva della dose.

La seconda questione sollevata nell'elenco delle questioni in sospeso riguardava la titolazione per incrementi. Siccome in una parte dei pazienti si potrebbe ottenere una riduzione della pressione sanguigna incrementando solo uno dei componenti e tenendo conto di un possibile problema di sicurezza costituito da reazioni avverse al farmaco in caso di titolazione di entrambi i componenti, il CHMP ha raccomandato di procedere alla titolazione di un solo componente per volta.

Il CHMP ha adottato il testo seguente:

“La dose raccomandata di Diovan Comp X mg/Y mg è di una compressa rivestita con film al giorno. Si raccomanda la titolazione della dose per singolo componente. In ciascun caso i componenti vanno aumentati singolarmente fino alla dose successiva onde ridurre il rischio di ipotensione e di altri eventi avversi.

Ove opportuno da un punto di vista clinico è possibile prendere in considerazione uno switch diretto dalla monoterapia all'associazione fissa per quei pazienti con pressione sanguigna non sufficientemente controllata con valsartan o idroclorotiazide in monoterapia, a condizione di seguire la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

La risposta clinica a Diovan Comp va valutata dopo l'inizio della terapia; qualora non si ottenga una riduzione della pressione sanguigna, la dose può essere aumentata incrementando uno dei due componenti fino alla dose massima di Diovan Comp 320 mg/25 mg”.

La terza questione discussa riguardava il fatto che l'attuale riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) ottenuto tramite procedura di mutuo riconoscimento limita l'uso dell'associazione valsartan/HCTZ sia 160/25 sia 320/25 mg ai pazienti con pressione diastolica media in posizione seduta (MSDBP) ≥ 100 mmHg benché in base alle linee guida europee per il trattamento dell'ipertensione (Mancia et al., Eur Heart J 2007;**28(12):1462-536**) ciò non sia più richiesto. Occorre inoltre tenere conto del profilo rischi/benefici complessivamente favorevole di valsartan/HCTZ 160/25 e 320/25 mg.

Al fine di valutare l'eventuale eliminazione dell'attuale limitazione, il CHMP ha valutato i dati sull'efficacia e la sicurezza provenienti da un'analisi per sottogruppi di pazienti con MSDBP < 100 mmHg e MSDBP ≥ 100 mmHg al basale. Il CHMP, osservando che gli effetti del trattamento erano maggiori nei pazienti con pressione sanguigna al basale più elevata, ha concluso che non era più desiderabile una limitazione all'uso di valsartan/HCTZ 160/25 e 320/25 mg ai pazienti con pressione sanguigna gravemente elevata.

La quarta questione riguardava il momento della manifestazione dell'effetto massimo. Il CHMP ha convenuto sul fatto che la maggiore riduzione della pressione, sia sistolica che diastolica, era stata osservata negli studi sui *non responder* con tutte le concentrazioni dalla 4^a all'8^a settimana rispetto agli studi fattoriali. I dati clinici dimostrano tuttavia che l'effetto antipertensivo di tutti i dosaggi di valsartan/HCTZ compare sostanzialmente entro 2 settimane, mentre gli effetti massimi si ottengono entro 4 settimane. A sostegno sono stati presentati due studi: gli studi controllati con placebo e le sperimentazioni sui *non responder* alla monoterapia con valsartan.

In conclusione, il CHMP ha approvato quanto segue: *“L'effetto antipertensivo si manifesta sostanzialmente entro 2 settimane. Nella maggior parte dei pazienti l'effetto massimo si osserva entro 4 settimane. Tuttavia in alcuni pazienti può essere necessario un trattamento di 4-8 settimane. Tale aspetto va tenuto presente nella fase di titolazione della dose”.*

Limitatamente alla dose massima, il CHMP ha approvato quanto segue:

“Qualora dopo 8 settimane non si osservino ulteriori effetti rilevanti con Diovan Comp 320 mg/25 mg, va considerata la possibilità di usare un altro medicinale antipertensivo in aggiunta o in sostituzione (cfr. paragrafo 5.1)”.

In merito alla compromissione della funzionalità epatica, il valsartan viene eliminato in gran parte tramite clearance epatica, per lo più nella bile come farmaco non modificato. Ritenendo che il valsartan non vada somministrato ai pazienti con grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi, il CHMP ha raccomandato di inserire dei rimandi ai paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2.

Paragrafo 4.3 – Controindicazioni

Vi erano significative divergenze nelle controindicazioni.

Le seguenti controindicazioni non comparivano in tutti gli RCP diffusi nei vari Stati membri:

- *Encefalopatia epatica*
- *Ostruzione biliare*
- *Gotta*
- *Morbo di Addison*

Tali controindicazioni sono state eliminate nella versione riveduta delle informazioni sul prodotto in quanto il CHMP ha ritenuto sufficienti le giustificazioni addotte e ha approvato le quattro esclusioni.

In merito all'uso di Diovan Comp in gravidanza e durante l'allattamento, il CHMP ha deciso di cassare, nella versione riveduta dell'RCP, la controindicazione per l'allattamento.

Gli antagonisti dell'AIIR (recettore dell'angiotensina II) non vanno controindicati durante l'allattamento. Sebbene l'idroclorotiazide venga escreto nel latte umano, ciò non richiede una controindicazione.

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

In merito ai pazienti ipovolemici e/o con iposodiemia, il CHMP ha deciso di eliminare l'ultima frase del paragrafo ritenendo trattarsi di conoscenze scientifiche di base: *“I segni che devono far pensare ad uno squilibrio dei liquidi o degli elettroliti sono secchezza delle fauci, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolori o crampi muscolari, miastenia, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito”*.

Il CHMP ha raccomandato di inserire, in tale paragrafo, “fotosensibilità all'idroclorotiazide” con un richiamo al paragrafo 4.8 e un'avvertenza specifica per l'esame della funzione paratiroidea. Un'avvertenza specifica rivolta agli atleti doveva inoltre essere eliminata in quanto il CHMP ha ritenuto che i medicinali non vadano assunti a fini agonistici.

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In linea con la raccomandazione del CHMP, sono state incluse l'interazione con il valsartan e l'interazione con l'idroclorotiazide. È stato inoltre rimosso un paragrafo sull'interazione con le tetracicline.

In merito all'uso concomitante di alcolici in corso di somministrazione di Diovan Comp, è stato discusso il testo *“è possibile che venga accentuata l'ipotensione ortostatica”*.

Il CHMP ha esaminato l'inserimento in questo paragrafo di un testo sulle proteine di trasporto coinvolte nell'assorbimento e l'eliminazione di valsartan e idroclorotiazide. Il titolare dell'AIC ha motivato la scelta di non includere informazioni sul coinvolgimento delle proteine di trasporto nel paragrafo 4.5 dell'RCP di Diovan Comp in base ai risultati del deferimento di Diovan.

Il CHMP ha approvato l'inserimento nelle informazioni armonizzate sul prodotto di informazioni sull'interazione tra Diovan Comp e metformina e mezzi di contrasto iodati.

Paragrafo 4.6 - Gravidanza e allattamento

Per quanto riguarda la gravidanza, nell'ottobre 2007 è stato introdotto un testo armonizzato valido per tutta la classe degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) (Raccomandazioni del gruppo di lavoro “farmacovigilanza” dell'EMA in merito all'uso degli ACE-inibitori e degli AIIRA in gravidanza). Il paragrafo 4.6 è stato stabilito sulla base delle osservazioni del gruppo di lavoro sulla revisione qualitativa dei documenti (QRD) su Diovan e del testo dell'etichettatura valido per tutta la classe degli AIIRA in gravidanza.

Il CHMP ha riveduto il paragrafo con l'obiettivo di migliorarne la leggibilità e ha deciso di inserire informazioni sul tiazide.

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

Il CHMP ha deciso di inserire la reazione avversa da farmaco “insufficienza renale” elencata nell'RCP di Diovan. Parimenti giustificato è l'inserimento di “sincope” nel paragrafo 4.8. Conformemente alle “Linee guida sugli RCP”, il CHMP ha classificato tale reazione avversa da farmaco nella categoria di frequenza “non nota”.

MOTIVI DELLA MODIFICA AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato che:

- lo scopo della procedura di deferimento era l'armonizzazione dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, delle etichette e del foglio illustrativo;

- che i riassunti delle caratteristiche del prodotto, le etichette e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III relativo a Diovan comp e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diovan Comp e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 320 mg/25 mg compresse rivestite con film
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 80 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ciascuna compressa contiene 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ciascuna compressa contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.
Ciascuna compressa contiene 320 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ciascuna compressa contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
[Completare con i dati nazionali]

3. FORMA FARMACEUTICA

[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti.

Diovan Comp è un'associazione fissa indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Diovan Comp X mg/Y mg è una compressa rivestita con film una volta al giorno. Si raccomanda la titolazione individuale della dose con i singoli componenti. In ciascun caso deve essere curata la titolazione dei singoli componenti alla dose successiva, allo scopo di ridurre il rischio di ipotensione e di altri eventi avversi.

Se clinicamente appropriato, nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla monoterapia con valsartan o idroclorotiazide, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa, purché venga seguita la sequenza raccomandata di titolazione della dose per i singoli componenti.

Dopo l'inizio della terapia deve essere valutata la risposta clinica a Diovan Comp e se la pressione arteriosa rimane non controllata può essere aumentata la dose di uno dei due componenti, fino ad una dose massima di Diovan Comp 320 mg/25 mg.

L'effetto antipertensivo è sostanzialmente presente entro 2 settimane.

Nella maggioranza dei pazienti, l'effetto massimo si osserva entro 4 settimane. Per alcuni pazienti possono tuttavia essere necessarie 4-8 settimane di trattamento. Questo deve essere tenuto in considerazione durante la titolazione della dose.

Se dopo 8 settimane di trattamento con Diovan Comp 320 mg/25 mg non si osserva alcun effetto aggiuntivo di rilievo, si deve considerare il trattamento con un medicinale antipertensivo aggiuntivo o alternativo (vedere paragrafo 5.1).

Metodo di somministrazione

Diovan Comp può essere preso con o senza cibo e deve essere somministrato con acqua.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). A causa del componente idroclorotiazide, Diovan Comp è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, la dose di valsartan non deve superare gli 80 mg (vedere paragrafo 4.4). Diovan Comp è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Pazienti pediatrici

L'uso di Diovan Comp non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a valsartan, idroclorotiazide, altri medicinali contenenti derivati della sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave insufficienza epatica, cirrosi biliare e colestasi.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), anuria.
- Ipokaliemia refrattaria, iponatremia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Modifiche degli elettroliti sierici

Valsartan

L'uso concomitante di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o di altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio (eparina, ecc.) non è raccomandato. I livelli ematici di potassio devono essere controllati appropriatamente.

Idroclorotiazide

Durante il trattamento con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata riportata ipokaliemia. Si raccomanda un monitoraggio frequente del potassio sierico.

La terapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata associata con iponatriemia e alcalosi ipocloremica. I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, aumentano l'escrezione urinaria di magnesio e pertanto è possibile che si verifichi ipomagnesiemia. L'escrezione di calcio viene ridotta dai diuretici tiazidici e ciò può provocare ipercalcemia.

Come per tutti i pazienti in terapia diuretica, deve essere effettuato un controllo periodico degli elettroliti sierici, ad intervalli appropriati.

Pazienti sodio e/o volume depleti

I pazienti che assumono diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, devono essere tenuti sotto osservazione per segni clinici di squilibrio idrico o elettrolitico.

In pazienti fortemente sodio e/o volume depleti, come coloro che ricevono elevati dosaggi di diuretici, può, in rari casi, verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Diovan Comp. La deplezione di sodio e/o di volume deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con Diovan Comp.

Pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica o altre condizioni che stimolino il sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti in cui la funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia), il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stato associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, in rari casi, a insufficienza renale acuta. L'uso di Diovan Comp nei pazienti con grave insufficienza cardiaca cronica non è stato stabilito.

Pertanto non può essere escluso che, a causa dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, anche la somministrazione di Diovan Comp possa essere associata con un peggioramento della funzionalità renale. Diovan Comp non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Stenosi dell'arteria renale

Diovan Comp non deve essere utilizzato come antipertensivo in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di rene unico perché in questi pazienti possono aumentare l'azotemia e la creatinina sierica.

Iperaldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario non devono essere trattati con Diovan Comp in quanto il loro sistema renina-angiotensina non è attivato.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per tutti gli altri vasodilatatori, è necessaria particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina ≥ 30 ml/min (vedere paragrafo 4.2). Quando Diovan Comp è utilizzato in pazienti con insufficienza renale si raccomandano controlli periodici del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico.

Trapianto renale

Ad oggi non vi è esperienza sulla sicurezza di impiego di Diovan Comp in pazienti sottoposti a trapianto renale recente.

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, senza colestasi, Diovan Comp deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Lupus eritematoso sistemico

E' stato osservato che i diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono esacerbare o attivare il lupus eritematoso sistemico.

Altri disturbi metabolici

I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono alterare la tolleranza al glucosio ed innalzare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi ed acido urico. Nei pazienti diabetici può essere necessario l'aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali.

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento lieve e intermittente del calcio sierico in assenza di disordini accertati del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può essere evidenza di un sottostante iperparatiroidismo. Prima di effettuare gli esami sulla funzionalità della paratiroide si deve interrompere il trattamento con le tiazidi.

Fotosensibilità

Durante il trattamento con diuretici tiazidici sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano reazioni di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere la somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le parti esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Generali

E' necessaria particolare cautela in pazienti che hanno avuto in precedenza reazioni di ipersensibilità ad altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II. Le reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide sono più probabili in pazienti con allergia e asma.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni relative sia a valsartan che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

In caso di uso concomitante di ACE inibitori e tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. A causa della mancanza di esperienza sull'impiego contemporaneo di valsartan e litio, tale associazione non è raccomandata. Nel caso l'uso della combinazione risultasse necessaria, si raccomanda di controllare attentamente i livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Altri agenti antipertensivi

Diovan Comp può aumentare gli effetti di altri agenti con proprietà antipertensive (ad es. ACEI, beta-bloccanti, calcio-antagonisti).

Amine pressorie (ad es. adrenalina, noradrenalina)

E' possibile una diminuzione della risposta alle amine pressorie, ma non sufficiente a precludere il loro utilizzo.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico >3 g/die e FANS non selettivi

Quando somministrati contemporaneamente, i FANS possono attenuare l'effetto antipertensivo sia degli antagonisti dell'angiotensina II che dell'idroclorotiazide. Inoltre, l'uso concomitante di Diovan Comp e FANS può condurre ad un peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. All'inizio del trattamento è pertanto raccomandato il controllo della funzionalità renale, nonché un'adeguata idratazione del paziente.

Interazioni relative a valsartan

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio, sostitutivi del sale da cucina contenenti potassio ed altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio.

Qualora fosse necessario l'uso dell'associazione di valsartan con un medicinale che altera i livelli del potassio, si raccomanda di controllare i livelli plasmatici del potassio.

Nessuna interazione

Negli studi di interazione relativi a valsartan, non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche aventi rilevanza clinica con valsartan o con alcuno dei seguenti medicinali: cimetidina, warfarin, furosemide, digossina, atenololo, indometacina, idroclorotiazide, amlodipina, glibenclamide. Digossina e indometacina possono interagire con la componente idroclorotiazide di Diovan Comp (vedere le interazioni relative a idroclorotiazide).

Interazioni relative all'idroclorotiazide

Uso concomitante che richiede cautela

Medicinali associati a perdita di potassio e ipokaliemia (ad es. diuretici kaliuretici, corticosteroidi, lassativi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G, acido salicilico e suoi derivati)

Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione valsartan-idroclorotiazide è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono indurre torsioni di punta

- Antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- Antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- Alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- Altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina e.v.)

A causa del rischio di ipokaliemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela quando associata a medicinali che potrebbero indurre torsioni di punta

Glicosidi digitalici

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte da tiazidici possono verificarsi come effetti indesiderati, favorendo l'insorgenza di aritmie cardiache indotte da digitale.

Sali di calcio e vitamina D

La somministrazione di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, con vitamina D o con sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico.

Medicinali antidiabetici (insulina e antidiabetici orali)

Il trattamento con un diuretico tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei medicinali antidiabetici.

La metformina deve essere utilizzata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotto dalla possibile insufficienza renale funzionale associata all'idroclorotiazide.

Beta bloccanti e diazossido

L'uso contemporaneo di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, e beta-bloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfonpirazone e allopurinolo)

Può essere necessario aggiustare il dosaggio dei farmaci uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfonpirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Anticolinergici (ad es. atropina, biperiden)

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dai farmaci anticolinergici, apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Amantadina

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

Colestiramina e resine del colestipolo

L'assorbimento dei diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, viene diminuito in presenza di resine a scambio anionico.

Agenti citotossici (ad es.: ciclofosfamide, metotressato)

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

Rilassanti della muscolatura scheletrica non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

Le tiazidi, compresa l'idroclorotiazide, potenziano l'azione dei derivati del curaro.

Ciclosporina

La somministrazione contemporanea di ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni di tipo gottoso.

Alcolici, anestetici e sedativi

Si può verificare un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Metildopa

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica verificatisi in caso di somministrazione contemporanea di metildopa e idroclorotiazide.

Carbamazepina

I pazienti che ricevono in concomitanza idroclorotiazide e carbamazepina possono sviluppare iponatriemia. Questi pazienti devono pertanto essere avvisati della possibilità di reazioni iponatriemiche e devono essere monitorati di conseguenza.

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione indotta da diuretico, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotti iodati. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Valsartan

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo di azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di valsartan durante l'allattamento. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano. Non è quindi raccomandato l'uso di Diovan Comp durante l'allattamento. Si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento a neonati e prematuri.

Non sono stati effettuati studi relativi all'effetto di Diovan Comp sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve considerare la possibilità di occasionali capogiri o di stanchezza.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, a partire da quelle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Molto raro Capogiri

Non comune	Parestesia
Non nota	Sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Tinnito
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Tosse
Non nota	Edema polmonare non cardiogeno
Patologie gastrointestinali	
Molto raro	Diarrea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Mialgia
Molto raro	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Affaticamento
Esami diagnostici	
Non nota	Aumenti dell'acido urico sierico, aumenti della creatinina sierica e della bilirubina sierica, ipokaliemia, iponatriemia Aumento dell'azoto ureico ematico, neutropenia

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse già riportate per ciascuno dei singoli componenti possono essere potenziali effetti indesiderati anche per Diovan Comp, anche se non osservate negli studi clinici o nel periodo di post-marketing.

Tabella 2. Frequenza delle reazioni avverse con valsartan

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Altre reazioni allergiche/di ipersensibilità, compresa malattia da siero
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non nota	Aumento del potassio sierico
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigine
Patologie vascolari	
Non nota	Vasculite
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Dolore addominale
Patologie epatobiliari	
Non nota	Aumento dei valori di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota	Angioedema, eruzione cutanea, prurito
Patologie renali e urinarie	
Non nota	Insufficienza renale

Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse con idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è stata ampiamente prescritta per molti anni, spesso a dosi più elevate di quelle somministrate con Diovan Comp. Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti trattati in monoterapia con diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro

Molto raro

Trombocitopenia, talvolta con porpora
Agranulocitosi, leucopenia, anemia emolitica,
depressione midollare

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro

Disturbi psichiatrici

Raro

Reazioni di ipersensibilità

Depressione, disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso

Raro

Cefalea

Patologie cardiache

Raro

Aritmie cardiache

Patologie vascolari

Comune

Ipotensione posturale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro

Distress respiratorio, comprendente polmonite ed edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Comune

Perdita di appetito, nausea lieve e vomito

Raro

Stipsi, malessere gastrointestinale

Molto raro

Pancreatite

Patologie epatobiliari

Raro

Colestasi intraepatica o ittero

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune

Orticaria ed altre forme di eruzione cutanea

Raro

Fotosensibilità

Molto raro

Vasculite necrotizzante e necrolisi epidermica
tossica, reazioni cutanee simili al lupus eritematoso,
riattivazione di lupus eritematoso cutaneo

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune

Impotenza

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di valsartan può provocare una marcata ipotensione, che può portare ad un ridotto livello di coscienza, collasso circolatorio e/o shock. In seguito a sovradosaggio di idroclorotiazide possono inoltre verificarsi i seguenti segni e sintomi: nausea, sonnolenza, ipovolemia, disturbi elettrolitici associati ad aritmie cardiache e a spasmi muscolari.

Trattamento

Le misure terapeutiche dipendono dal momento dell'ingestione e dal tipo e dalla gravità dei sintomi, dando priorità alla normalizzazione delle condizioni circolatorie.

In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e si devono somministrare rapidamente soluzioni saline.

Il valsartan non può essere rimosso mediante emodialisi, a causa del suo forte legame alle proteine plasmatiche, mentre la rimozione dell'idroclorotiazide può essere effettuata con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II in associazione con diuretici, valsartan e diuretici. Codice ATC: C09D A03.

Valsartan/idroclorotiazide

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 12,5 mg di idroclorotiazide, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) e idroclorotiazide 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/ idroclorotiazide 80/12,5 mg (60%) rispetto a idroclorotiazide 12,5 mg (25%) e idroclorotiazide 25 mg (27%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 80 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) rispetto a valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) e valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/ idroclorotiazide 80/12,5 mg (51%) rispetto a valsartan 80 mg (36%) e valsartan 160 mg (37%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide con i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e sia idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) che valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg (64%) rispetto al placebo (29%) e a idroclorotiazide (41%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 12,5 mg di idroclorotiazide, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione arteriosa <140/90 mmHg o riduzione della PS ≥ 20 mmHg o riduzione della PD ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/ idroclorotiazide 160/12,5 mg (50%) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (25%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 160 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) rispetto a valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Anche la differenza nella riduzione di pressione arteriosa tra il dosaggio da 160/25 mg e da 160/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 12,5 mg di idroclorotiazide, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione arteriosa <140/90 mmHg o riduzione della PS \geq 20 mmHg o riduzione della PD \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/ idroclorotiazide 160/12,5 mg (50%) rispetto a idroclorotiazide 25 mg (25%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 160 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) rispetto a valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Anche la differenza nella riduzione di pressione arteriosa tra il dosaggio da 160/25 mg e da 160/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) rispetto a valsartan 160 mg (49%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) rispetto al placebo (1,9/4,1 mmHg) e alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 160/25 mg (81%) e valsartan/idroclorotiazide 160/12,5 mg (76%) rispetto al placebo (29%) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (41%), idroclorotiazide 25 mg (54%) e valsartan 160 mg (59%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 320 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica sia con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) che con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Anche la differenza nella riduzione di pressione arteriosa tra il dosaggio da 320/25 mg e 320/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni della pressione media sistolica/diastolica significativamente superiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione \geq 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con farmaco attivo in pazienti non adeguatamente controllati con 320 mg di valsartan, sono state osservate diminuzioni significativamente superiori della pressione sistolica/diastolica sia con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) che con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) rispetto a valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Anche la differenza nella riduzione di pressione arteriosa tra il dosaggio da 320/25 mg e 320/12,5 mg ha raggiunto significatività statistica. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) rispetto a valsartan 320 mg (53%).

In uno studio multifattoriale, randomizzato, in doppio cieco che ha confrontato i diversi dosaggi delle associazioni valsartan/idroclorotiazide verso i rispettivi componenti, sono state osservate diminuzioni della pressione media sistolica/diastolica significativamente superiori con l'associazione valsartan/idroclorotiazide 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) rispetto al placebo (7,0/5,9 mmHg) ed alle rispettive monoterapie, vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), idroclorotiazide 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha risposto (pressione diastolica <90 mmHg o riduzione ≥ 10 mmHg) alla terapia con valsartan/idroclorotiazide 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) rispetto al placebo (45%) ed alle rispettive monoterapie vale a dire idroclorotiazide 12,5 mg (60%), idroclorotiazide 25 mg (66%) e valsartan 320 mg (69%).

Negli studi clinici controllati con valsartan + HCTZ si è verificata una riduzione del potassio sierico dose-dipendente. La riduzione del potassio sierico si è verificata più frequentemente in pazienti che hanno ricevuto 25 mg di HCTZ, rispetto a quelli che ne hanno ricevuto 12,5 mg. Negli studi clinici controllati con valsartan/idroclorotiazide l'effetto sull'abbassamento dei livelli di potassio da parte dell'idroclorotiazide è stato attenuato dall'effetto risparmiatore di potassio del valsartan.

Non sono attualmente noti gli effetti benefici dell'associazione tra valsartan e idroclorotiazide sulla mortalità e morbilità cardiovascolari.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che la terapia a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari

Valsartan

Valsartan è uno specifico, potente antagonista dei recettori dell'angiotensina II (Ang II), attivo per via orale. Agisce selettivamente sul sottotipo recettoriale AT₁, responsabile per le note azioni dell'angiotensina II. L'aumento dei livelli plasmatici di Ang II, conseguente al blocco dei recettori AT₁ attuato da valsartan, può stimolare i recettori AT₂ non bloccati, ciò che sembra controbilanciare l'azione dei recettori AT₁. Valsartan non esplica alcuna attività agonista parziale a livello del recettore AT₁ ed ha una affinità molto maggiore per il recettore AT₁ (circa 20.000 volte) rispetto al recettore AT₂. Valsartan non si lega o non blocca altri recettori ormonali o canali ionici noti per la loro importanza nella regolazione cardiovascolare.

Valsartan non inibisce l'ACE, noto anche come chininasi II, che converte l'Ang I ad Ang II e degrada la bradichinina. Poiché non si verifica alcun effetto sull'ACE né un potenziamento degli effetti della bradichinina o della sostanza P, è improbabile che gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina siano associati alla tosse. Negli studi clinici in cui valsartan è stato confrontato con un ACE inibitore, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente ($P < 0,05$) inferiore nei pazienti trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con un ACE inibitore (rispettivamente 2,6% in confronto a 7,9%). In uno studio clinico condotto su pazienti con precedenti di tosse secca durante trattamento con un ACE inibitore, il 19,5% dei pazienti trattati con valsartan ed il 19,0% di quelli trattati con un diuretico tiazidico hanno sofferto di tosse rispetto al 68,5% dei pazienti trattati con un ACE inibitore ($P < 0,05$).

La somministrazione di valsartan a pazienti affetti da ipertensione arteriosa induce una riduzione della pressione arteriosa senza alterare la frequenza cardiaca. Nella maggior parte dei pazienti, dopo la somministrazione di una dose singola per via orale, l'inizio dell'attività antipertensiva si ha entro 2 ore ed il picco di riduzione pressoria viene raggiunto entro 4-6 ore. L'effetto antipertensivo persiste per oltre 24 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione ripetuta, con qualsiasi dose la massima riduzione della pressione arteriosa viene generalmente ottenuta entro 2-4 settimane e viene mantenuta nel corso di un trattamento a lungo termine. Una ulteriore significativa riduzione della pressione arteriosa viene ottenuta associando il farmaco all'idroclorotiazide.

La brusca sospensione di valsartan non è stata associata a fenomeni di ipertensione da rimbalzo o ad altri eventi clinici avversi.

Nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, valsartan ha dimostrato di ridurre l'escrezione urinaria di albumina. Lo studio MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) ha valutato la riduzione nell'escrezione urinaria dell'albumina (UAE) con valsartan (80-160 mg/od) vs. amlodipina (5-10 mg/od), in 332 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (età media: 58 anni; 265 maschi) con microalbuminuria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressione arteriosa normale o elevata e funzionalità renale integra (creatininemia <120 µmol/l). Dopo 24 settimane, l'UAE è risultata diminuita ($p < 0,001$) del 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 a -19,1) con valsartan e di circa il 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 a 14,9) con amlodipina nonostante diminuzioni simili della pressione arteriosa in entrambi i gruppi. Lo studio Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) ha valutato ulteriormente l'efficacia di valsartan nel ridurre l'escrezione urinaria di albumina (UAE) in 391 pazienti ipertesi (PA=150/88 mmHg) con diabete di tipo 2, albuminuria (media=102 µg/min; 20-700 µg/min) e funzionalità renale integra (media creatinina sierica = 80 µmol/l). I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre diversi dosaggi di valsartan (160, 320 e 640 mg/od) e sono stati trattati per 30 settimane. Lo scopo di tale studio era di determinare la dose ottimale di valsartan al fine di ridurre l'UAE in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2. Dopo 30 settimane, la percentuale di variazione dell'UAE si è significativamente ridotta del 36% rispetto al basale con valsartan 160 mg (95%CI: 22% a 47%), e del 44% con valsartan 320 mg (95%CI: 31% a 54%). E' risultato che 160-320 mg di valsartan ha prodotto riduzioni clinicamente significative dell'UAE nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2.

Idroclorotiazide

Il sito d'azione dei diuretici tiazidici è prevalentemente nel tubulo contorto distale renale. E' stata dimostrata la presenza di un recettore ad alta affinità nella corteccia renale che è risultato il sito primario di legame per l'azione dei diuretici tiazidici e l'inibizione del trasporto di NaCl nel tubulo contorto distale. Il meccanismo d'azione dei tiazidici si attua attraverso l'inibizione del trasporto di Na^+Cl^- , forse per competizione con il sito del Cl^- , influenzando quindi il meccanismo di riassorbimento degli elettroliti: aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità equivalenti ed indirettamente riducendo il volume plasmatico mediante questa azione diuretica, con un conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica, della secrezione dell'aldosterone e della perdita del potassio urinario ed una diminuzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone viene mediato dall'angiotensina II, di modo che con la somministrazione contemporanea di valsartan la riduzione del potassio sierico è meno pronunciata di quella osservata in corso di monoterapia con idroclorotiazide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Valsartan/idroclorotiazide

La disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide viene ridotta del 30% circa in caso di somministrazione contemporanea con valsartan. La cinetica di valsartan non viene influenzata in modo rilevante dalla somministrazione contemporanea con idroclorotiazide. L'interazione osservata non ha conseguenze sull'uso di valsartan e idroclorotiazide in associazione, in quanto studi clinici controllati hanno dimostrato un chiaro effetto antipertensivo, superiore a quello ottenuto con le due sostanze attive somministrate singolarmente, o con il placebo.

Valsartan

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale da solo, le concentrazioni di picco di valsartan si raggiungono dopo 2-4 ore. La sua biodisponibilità assoluta media è del 23%. Il cibo diminuisce l'esposizione (misurata dall'AUC, area sotto la curva di concentrazione plasmatica) a valsartan di circa il 40% e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) di circa il 50%, sebbene dopo circa 8 ore dalla somministrazione del farmaco le concentrazioni plasmatiche di valsartan siano simili sia nei soggetti a digiuno sia in quelli non a digiuno. Tuttavia, questa riduzione dell'AUC non è accompagnata da una riduzione clinicamente significativa dell'effetto terapeutico, pertanto valsartan può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di valsartan allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa è di circa 17 litri, indicando così che valsartan non si distribuisce ampiamente nei tessuti. Valsartan è altamente (94-97%) legato alle proteine sieriche, principalmente all'albumina sierica.

Biotrasformazione

Valsartan non viene biotrasformato in misura elevata, in quanto soltanto circa il 20% della dose viene recuperato sotto forma di metaboliti. Nel plasma sono state identificate basse concentrazioni di un metabolita idrossilato (meno del 10% dell'AUC di valsartan). Questo metabolita è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione

Valsartan presenta una cinetica di decadimento multiesponenziale ($t_{1/2\alpha} < 1$ ora e $t_{1/2\beta}$ di circa 9 ore). Valsartan viene escreto principalmente nelle feci (circa l'83% della dose) e nelle urine (circa il 13% della dose), principalmente come farmaco immodificato. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica è di circa 2 l/h e la sua clearance renale è di 0,62 l/h (circa il 30% della clearance totale plasmatica). L'emivita di eliminazione di valsartan è di 6 ore.

Idroclorotiazidee

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale l'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita (t_{\max} circa 2 ore) con caratteristiche di assorbimento simili sia per la sospensione che per le compresse. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità assoluta dell'idroclorotiazide è del 60-80%. La somministrazione contemporanea di cibo può aumentare o diminuire la disponibilità sistemica dell'idroclorotiazide, in confronto ai soggetti a digiuno. L'entità di questi effetti è minima e riveste una limitata importanza clinica. Nell'intervallo terapeutico, l'aumento dell'AUC media è lineare e proporzionale alla dose. Non si manifesta alcuna alterazione della cinetica dell'idroclorotiazide in seguito a somministrazione ripetuta e l'accumulo è minimo quando il farmaco viene somministrato una volta al giorno.

Distribuzione

Le cinetiche di distribuzione ed eliminazione sono state generalmente descritte mediante una funzione a decadimento biesponenziale. Il volume apparente di distribuzione è di 4-8 l/kg. L'idroclorotiazide circolante è legata alle proteine sieriche (40-70%), principalmente all'albumina sierica. L'idroclorotiazide si accumula anche negli eritrociti in quantità circa 1,8 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici.

Eliminazione

Oltre il 95% della dose assorbita di idroclorotiazide viene eliminata come composto immodificato nell'urina. La clearance renale è composta dalla filtrazione passiva e dalla secrezione attiva nel tubulo renale. L'emivita terminale è di 6-15 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

In alcuni soggetti anziani, è stata osservata un'esposizione sistemica a valsartan leggermente superiore rispetto ai soggetti giovani; tuttavia, non è stato dimostrato che ciò abbia un significato clinico. Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani sia sani che ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

Insufficienza renale

Alle dosi raccomandate di Diovan Comp non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina di 30-70 ml/min.

Non sono disponibili dati relativi alla somministrazione di Diovan Comp in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e nei pazienti sottoposti a dialisi. Il valsartan è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e non viene rimosso mediante emodialisi, mentre la rimozione dell'idroclorotiazide può essere effettuata con la dialisi.

La clearance renale dell'idroclorotiazide è il risultato di una filtrazione passiva e di una secrezione attiva nel tubulo renale. Come ci si attenderebbe da un composto che venga eliminato quasi esclusivamente per via renale, la funzionalità renale ha un effetto notevole sulla cinetica dell'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica

In uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con disfunzione epatica lieve (n=6) o moderata (n=5) l'esposizione al valsartan è aumentata di circa 2 volte rispetto ai volontari sani.

Non sono disponibili dati sull'uso di valsartan nei pazienti con grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.3). La malattia epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La potenziale tossicità dell'associazione valsartan/idroclorotiazide somministrata per via orale è stata esaminata nel ratto e nella scimmia (marmoset) nel corso di studi della durata fino a 6 mesi. Non sono emersi risultati che escludano l'uso di dosi terapeutiche nell'uomo.

Negli studi di tossicità cronica, le modifiche indotte dall'associazione sono state molto probabilmente causate dal valsartan. L'organo bersaglio dal punto di vista tossicologico è stato il rene, con una reazione molto più marcata nella scimmia che nel ratto. L'associazione ha provocato un danno renale (nefropatia con basofilia tubolare, aumenti dall'urea plasmatica, della creatinina plasmatica e del potassio sierico, aumenti del volume urinario e degli elettroliti urinari da 30 mg/kg/die di valsartan + 9 mg/kg/die di idroclorotiazide nel ratto e 10 + 3 mg/kg/die nella scimmia), probabilmente tramite un'alterazione dell'emodinamica renale. Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². Nella scimmia queste dosi rappresentano rispettivamente 0,3 e 1,2 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide ed un paziente di 60 kg).

Alte dosi dell'associazione valsartan/idroclorotiazide hanno provocato una riduzione degli indici delle cellule della serie rossa (eritrociti, emoglobina, ematocrito) da 100 + 31 mg/kg/die nel ratto e 30 + 9 mg/kg/die nella scimmia. Queste dosi nel ratto rappresentano rispettivamente 3,0 e 12 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². Nella scimmia queste dosi rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide ed un paziente di 60 kg).

Nella scimmia sono stati osservati danni nella mucosa gastrica (da 30 + 9 mg/kg/die). L'associazione ha inoltre provocato iperplasia delle arteriole afferenti nel rene (a 600 + 188 mg/kg/die nel ratto e da 30 + 9 mg/kg/die nella scimmia). Queste dosi nella scimmia rappresentano rispettivamente 0,9 e 3,5 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m². Nel ratto queste dosi rappresentano rispettivamente 18 e 73 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di valsartan e idroclorotiazide in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die di valsartan in associazione a 25 mg/die di idroclorotiazide ed un paziente di 60 kg).

Gli effetti sopra riportati sembrano dovuti all'azione farmacologica di alte dosi di valsartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina II, con stimolazione delle cellule che producono renina) e si verificano anche con gli ACE-inibitori. Questi risultati sembrano non avere alcuna rilevanza per dosi terapeutiche di valsartan nell'uomo.

L'associazione valsartan + idroclorotiazide non è stata esaminata per mutagenicità, scissione cromosomica o carcinogenesi, in quanto non è stata evidenziata interazione tra le due sostanze. Comunque, questi test sono stati condotti separatamente con valsartan e idroclorotiazide e non hanno evidenziato mutagenicità, scissione cromosomica o carcinogenicità.

Nei ratti, dosi di valsartan tossiche per le madri (600 mg/kg/die) durante gli ultimi giorni di gravidanza e durante l'allattamento hanno comportato minori tassi di sopravvivenza, un minore aumento del peso ed un ritardo nello sviluppo (distacco della cartilagine e apertura del canale auricolare) nella prole (vedere paragrafo 4.6). Tali dosi nei ratti (600 mg/kg/die) corrispondono a circa 18 volte la dose massima umana raccomandata in mg/m² (i calcoli presumono una dose orale di 320 mg/die per un paziente di 60 kg di peso). Risultati simili sono stati osservati per valsartan/idroclorotiazide in ratti e conigli. Negli studi di sviluppo embrio-fetale (segmento II) con valsartan/idroclorotiazide nel ratto e nel coniglio non c'è stata evidenza di teratogenicità, è stata tuttavia osservata fetotossicità associata a tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 320 mg/25 mg compresse rivestite con film
Valsartan/idroclorotiazide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 80 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 160 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene 320 mg di valsartan e 25 mg di idroclorotiazide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

[Completare con i dati nazionali]

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

[Completare con i dati nazionali]

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

[Completare con i dati nazionali]

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 320 mg/25 mg compresse rivestite con film
Valsartan/idroclorotiazide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 160 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 160 mg/25 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 320 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Diovan Comp e denominazioni associate (vedere Allegato I) 320 mg/25 mg compresse rivestite con film

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]
Valsartan/idroclorotiazide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Diovan Comp e a che cosa serve
2. Prima di prendere Diovan Comp
3. Come prendere Diovan Comp
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Diovan Comp
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È DIOVAN COMP E A CHE COSA SERVE

Diovan Comp compresse rivestite con film contengono due principi attivi chiamati valsartan e idroclorotiazide. Entrambe queste sostanze aiutano a controllare la pressione alta (ipertensione).

- Il **valsartan** appartiene ad una classe di medicinali conosciuti come “antagonisti del recettore dell'angiotensina II”, che aiutano a controllare la pressione alta. L'angiotensina II è una sostanza dell'organismo che causa il restringimento dei vasi sanguigni, determinando in tal modo l'aumento della pressione. Valsartan agisce bloccando l'effetto dell'angiotensina II. Il risultato è che i vasi sanguigni si rilassano e la pressione del sangue diminuisce.
- L'**idroclorotiazide** appartiene a un gruppo di medicinali chiamati diuretici tiazidici. L'idroclorotiazide aumenta la quantità di urine eliminate e, così facendo, riduce la pressione.

Diovan Comp è utilizzato nel trattamento della pressione alta quando la pressione non è sufficientemente controllata da un singolo medicinale.

Quando la pressione è alta, il carico di lavoro cui sono sottoposti il cuore e le arterie aumenta. A lungo andare, questo può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può condurre ad infarto, insufficienza cardiaca o insufficienza renale. La pressione alta aumenta il rischio di infarto. Riportare la pressione arteriosa a valori normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

2. PRIMA DI PRENDERE DIOVAN COMP

Non prenda Diovan Comp:

- se è allergico (ipersensibile) al valsartan, all'idroclorotiazide, ai derivati della sulfonamide (sostanze chimicamente correlate all'idroclorotiazide) o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Diovan Comp
- se è in stato di gravidanza da più di **3 mesi** (è meglio evitare di prendere Diovan Comp anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo Gravidanza)
- se ha **gravi** disturbi al fegato
- se ha **gravi** disturbi ai reni
- se non riesce ad urinare
- se è in trattamento con un rene artificiale
- se i suoi livelli di potassio o di sodio nel sangue sono più bassi del normale o se i suoi livelli di calcio nel sangue sono più alti del normale nonostante il trattamento
- se ha la gotta.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, non prenda questo medicinale e si rivolga al medico.

Faccia particolare attenzione con Diovan Comp

- se sta prendendo farmaci risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che aumentano i livelli di potassio nel sangue, come l'eparina. Il medico potrà avere bisogno di controllare ad intervalli regolari il suo livello di potassio nel sangue
- se i suoi livelli di potassio nel sangue sono bassi
- se ha diarrea o forte vomito
- se sta prendendo dosi elevate di medicinali che aumentano l'eliminazione dei liquidi (diuretici)
- se ha gravi problemi cardiaci
- se soffre di un restringimento dell'arteria renale
- se ha di recente ricevuto un rene nuovo
- se soffre di iperaldosteronismo, una malattia in cui le ghiandole surrenali producono troppo ormone aldosterone. Se questo caso la riguarda, l'uso di Diovan Comp non è raccomandato
- se ha malattie epatiche o renali
- se ha febbre, eruzioni cutanee e dolore alle articolazioni, che possono essere segno di lupus eritematoso sistemico (LES, una malattia cosiddetta autoimmune)
- se ha il diabete, la gotta, livelli elevati di colesterolo o di grassi nel sangue
- se ha avuto reazioni allergiche con l'uso di altri medicinali che abbassano la pressione del sangue appartenenti alla stessa classe (antagonisti dei recettori dell'angiotensina II) o se soffre di allergia o di asma
- può causare una maggiore sensibilità della pelle al sole.

L'uso di Diovan Comp non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni).

Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Diovan Comp non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo Gravidanza).

Assunzione di Diovan Comp con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

L'effetto del trattamento può essere influenzato se Diovan Comp è preso con certi altri medicinali. Può essere necessario modificare il dosaggio, prendere altre precauzioni o, in alcuni casi, smettere di prendere uno dei medicinali. Questo si applica in particolare ai seguenti medicinali:

- litio, un medicinale usato nel trattamento di alcuni tipi di disturbi psichiatrici
- medicinali che influenzano o possono essere influenzati dai livelli di potassio nel sangue, come la digossina, un medicinale che controlla il ritmo del cuore, alcuni medicinali antipsicotici
- medicinali che possono aumentare la quantità di potassio nel sangue, come gli integratori di potassio, i sostituti del sale contenenti potassio, i medicinali risparmiatori di potassio, l'eparina
- medicinali che possono diminuire la quantità di potassio nel sangue, come i corticosteroidi e alcuni lassativi
- diuretici (medicinali che aumentano l'eliminazione dei liquidi), medicinali per il trattamento della gotta, come allopurinolo, supplementi terapeutici di vitamina D e di calcio, medicinali usati per il trattamento del diabete (per uso orale o le insuline)
- altri medicinali che abbassano la pressione arteriosa, come i beta-bloccanti o la metildopa, o medicinali che restringono i vasi sanguigni o stimolano il cuore, come la noradrenalina o l'adrenalina
- medicinali che aumentano i livelli di zucchero nel sangue, come il diazossido
- medicinali per il trattamento del cancro, come il metotressato o la ciclofosfamide
- antidolorifici
- medicinali per l'artrite
- medicinali rilassanti dei muscoli, come la tubocurarina
- medicinali anti-colinergici, come l'atropina o il biperiden
- l'amantadina (un medicinale usato per prevenire l'influenza)
- colestiramina e colestipolo (medicinali utilizzati nel trattamento di alti livelli di grassi nel sangue)
- ciclosporina, un medicinale usato nel trapianto di organo per evitare il rigetto dell'organo
- alcuni antibiotici (tetraciline), anestetici e sedativi
- carbamazepina, un medicinale utilizzato per trattare le convulsioni.

Assunzione di Diovan Comp con cibi e bevande

Diovan Comp può essere assunto con o senza cibo.

Eviti di assumere alcolici se non ne ha prima parlato con il medico. Gli alcolici possono ridurre ulteriormente la pressione arteriosa e/o aumentare il rischio di capogiri o svenimenti.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

- **Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza)**

Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Diovan Comp prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Diovan Comp. Diovan Comp non è raccomandato all'inizio della gravidanza e non deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi poiché può causare gravi danni al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

- **Informi il medico se sta allattando, o se sta per iniziare l'allattamento**

Diovan Comp non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Prima di guidare un veicolo, utilizzare macchinari o svolgere altre attività che richiedono concentrazione, è bene che lei conosca la sua reazione a Diovan Comp. Come molti altri medicinali usati nel trattamento della pressione alta, Diovan Comp può in rari casi causare capogiri e influenzare la capacità di concentrazione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Diovan Comp

[Completare con i dati nazionali]

3. COME PRENDERE DIOVAN COMP

Prenda sempre Diovan Comp seguendo esattamente le istruzioni del medico. Ciò l'aiuterà ad ottenere risultati migliori e a ridurre il rischio di effetti indesiderati. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema e molti si sentono bene come al solito. Per questo motivo è molto importante che lei mantenga regolari appuntamenti con il medico, anche quando si sente bene.

Il medico le dirà esattamente quante compresse di Diovan Comp deve prendere. Sulla base della sua risposta al trattamento, il medico può suggerire una dose più elevata o inferiore.

- La dose abituale di Diovan Comp è di una compressa al giorno.
- Non modifichi la dose e non smetta di prendere le compresse senza avere prima consultato il medico.
- Questo medicinale deve essere preso ogni giorno alla stessa ora, di solito al mattino.
- Può prendere Diovan Comp con o senza cibo.
- Deglutisca la compressa con un bicchiere d'acqua.

Se prende più Diovan Comp di quanto deve

In caso di forti capogiri e/o svenimenti, è bene distendersi e contattare immediatamente il medico. Se ha inavvertitamente preso troppe compresse, contatti il medico, il farmacista o l'ospedale.

Se dimentica di prendere Diovan Comp

Se dimentica di prendere una dose, la prenda appena se ne ricorda. Tuttavia, se è quasi l'ora della compressa successiva, salti la dose dimenticata.

Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Diovan Comp

L'interruzione del trattamento con Diovan Comp può causare il peggioramento della pressione alta. Non sospenda l'uso del medicinale se non le è stato detto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, **Diovan Comp** può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Tali effetti indesiderati possono verificarsi con certe frequenze, definite come segue:

- molto comune: interessa più di un utilizzatore su 10
- comune: interessa 1-10 utilizzatori su 100
- non comune: interessa 1-10 utilizzatori su 1.000
- raro: interessa 1-10 utilizzatori su 10.000
- molto raro: interessa meno di 1 utilizzatore su 10.000
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e richiedere immediato intervento medico:

Consulti immediatamente il medico se ha sintomi di angioedema, come:

- gonfiore del viso, della lingua o della faringe

- difficoltà a deglutire
- orticaria e difficoltà a respirare

Altri effetti indesiderati sono:

Non comune

- tosse
- pressione bassa
- sensazione di testa vuota
- disidratazione (con sintomi come sete, bocca e lingua secche, urine poco frequenti, urine scure, pelle secca)
- dolore muscolare
- stanchezza
- formicolio o intorpidimento
- visione offuscata
- rumori nelle orecchie (ad es. ronzio, sibilo)

Molto raro

- capogiri
- diarrea
- dolore alle articolazioni

Non nota

- difficoltà a respirare
- notevole diminuzione della quantità di urina
- basso livello di sodio nel sangue (a volte con nausea, stanchezza, confusione, malessere, convulsioni)
- basso livello di potassio nel sangue (talvolta con debolezza muscolare, spasmi muscolari, anormale ritmo cardiaco)
- basso livello di globuli bianchi nel sangue (con sintomi come febbre, infezioni della pelle, mal di gola o ulcere della bocca dovute a infezioni, debolezza)
- aumento del livello di bilirubina nel sangue (che può, nei casi gravi, provocare pelle e occhi gialli)
- aumento del livello di azoto ureico e di creatinina nel sangue (che può essere indice di malfunzionamento dei reni)
- aumento del livello di acido urico del sangue (che può, nei casi gravi, provocare la gotta)
- sincope (svenimento)

Effetti indesiderati riportati con valsartan o idroclorotiazide da soli, ma non osservati con Diovan Comp:

Valsartan

Non comune

- sensazione di giramento di testa
- dolore addominale

Non nota

- eruzione cutanea con o senza prurito insieme ad alcuni dei seguenti segni o sintomi: febbre, dolore alle articolazioni, dolore muscolare, ingrossamento dei linfonodi e/o sintomi simili a quelli dell'influenza
- eruzione cutanea, macchie rosso-porpora, febbre, prurito (sintomi di infiammazione dei vasi sanguigni)
- basso livello di piastrine nel sangue (talvolta con sanguinamento o lividi insoliti)

- aumento del livello di potassio nel sangue (talvolta con spasmi muscolari, ritmo cardiaco anormale)
- reazioni allergiche (con sintomi come eruzione cutanea, prurito, orticaria, difficoltà a respirare o deglutire, capogiri)
- gonfiore soprattutto al volto e alla gola, eruzione cutanea, prurito
- aumento dei valori di funzionalità epatica
- diminuzione dei livelli di emoglobina e della percentuale di globuli rossi nel sangue (che, in casi gravi, possono entrambi provocare anemia)
- insufficienza renale

Idroclorotiazide

Comune

- eruzioni cutanee con prurito o altri tipi di eruzioni cutanee
- diminuzione dell'appetito
- lieve nausea e vomito
- sensazione di svenimento, svenimento quando ci si mette in posizione eretta
- impotenza

Raro

- gonfiore e formazione di vesciche sulla pelle (a causa di un'umentata sensibilità al sole)
- stitichezza, disturbi dello stomaco o dell'intestino, disordini del fegato (pelle o occhi gialli)
- battito del cuore irregolare
- mal di testa
- disturbi del sonno
- tristezza (depressione)
- basso livello delle piastrine del sangue (talvolta con sanguinamento o lividi sotto la pelle)

Molto raro

- infiammazione dei vasi sanguigni con sintomi come eruzioni cutanee, macchie rosso porpora, febbre
- prurito o arrossamento della pelle
- formazione di vesciche su labbra, occhi o bocca
- desquamazione della pelle
- febbre
- eruzioni cutanee al volto associate a dolore alle articolazioni
- disturbi muscolari
- febbre (lupus eritematoso cutaneo)
- forte dolore alla parte superiore dello stomaco; mancanza o bassi livelli delle diverse cellule del sangue
- gravi reazioni allergiche
- difficoltà a respirare
- infezione polmonare, mancanza del respiro

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE DIOVAN COMP

- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi Diovan Comp dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- [Istruzioni per la conservazione - Completare con i dati nazionali].

- Non usi Diovan Comp se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.
- I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Diovan Comp

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Diovan Comp e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

[Completare con i dati nazionali]

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]