

**PIELIKUMS I**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMS, LIETOŠANAS VEIDS, REĢISTRĀCIJAS  
APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>          | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>                   | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Austrija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>A-1235 Wien | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan<br>80 mg/12,5 mg -<br>Filmdabletes            | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Austrija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>A-1235 Wien | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan forte<br>160 mg/12,5 mg -<br>Filmdabletes     | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Austrija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>A-1235 Wien | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan<br>320 mg /12,5 mg -<br>Filmdabletes          | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Austrija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>A-1235 Wien | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan fortissimum<br>160 mg/25 mg -<br>Filmdabletes | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Austrija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>A-1235 Wien | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan<br>320 mg/25 mg -<br>Filmdabletes             | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Austrija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>A-1235 Wien | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosan<br>80 mg/12,5 mg -<br>Filmdabletes          | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Austrija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>A-1235 Wien | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosan forte 160 mg /<br>12,5 mg - Filmdabletes    | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Austrija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>A-1235 Wien | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosan<br>320 mg /12,5 mg -<br>Filmdabletes        | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Austrija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>A-1235 Wien | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosan fortissimum<br>160/25 mg - Filmdabletes     | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Austrija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Brunner Strasse 59<br>A-1235 Wien | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosan<br>320 mg/25 mg -<br>Filmdabletes           | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                     | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Beļģija                              | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovane 80/12,5 mg                 | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Beļģija                              | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovane 160/12.5 mg                | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Beļģija                              | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovane 320/12.5 mg                | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Beļģija                              | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovane 160/25 mg                  | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Beļģija                              | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovane 320/25 mg                  | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Beļģija                              | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co- Novacard 80/12.5 mg               | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Beļģija                              | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co- Novacard 160/12.5 mg              | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Beļģija                              | N.V. Novartis Pharma S.A.<br>Medialaan 40, bus 1<br>B-1800 Vilvoorde | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co- Novacard 160/25 mg                | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Bulgārija                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg           | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80/12.5 mg                  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Bulgārija                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg           | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                 | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                                   | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Bulgārija                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                                                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/12.5 mg                 | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Bulgārija                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                                                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/25 mg                   | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Bulgārija                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                                                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/25 mg                   | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Kipra                                | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80/12.5 mg                  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Kipra                                | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                 | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Kipra                                | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/25 mg                   | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Čehijas<br>Republika                 | Novartis s.r.o<br>Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3<br>Čehijas Republika                   | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80/12.5 mg                  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Čehijas<br>Republika                 | Novartis s.r.o<br>Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3<br>Čehijas Republika                   | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                 | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                 | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>        | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Čehijas Republika                                 | Novartis s.r.o<br>Nagano III.<br>U Nákladového nádraží 10<br>130 00 Praha 3<br>Čehijas Republika | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/25 mg                          | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Dānija                                            | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 Copenhagen Ø                                 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 80 mg/12.5 mg                    | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Dānija                                            | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 Copenhagen Ø                                 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 160 mg/12.5 mg                   | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Dānija                                            | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 Copenhagen Ø                                 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 320 mg/12.5 mg                   | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Dānija                                            | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 Copenhagen Ø                                 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 160 mg/25 mg                     | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Dānija                                            | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 Copenhagen Ø                                 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 320 mg/25 mg                     | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Igaunija                                          | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                                    | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | CO-DIOVAN                                    | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Igaunija                                          | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                                    | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | CO-DIOVAN                                    | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Igaunija                                          | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                                    | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Igaunija                                          | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                                    | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | CO-DIOVAN                                    | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                      | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>            | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Igaunija                             | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | CO-DIOVAN 320 MG/25<br>MG FILM-COATED<br>TABLETS | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Somija                               | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 80mg/12.5 mg                         | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Somija                               | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 160mg/12.5<br>mg                     | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Somija                               | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 320mg/12.5<br>mg                     | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Somija                               | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 160mg/25                             | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Somija                               | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 320mg/25 mg                          | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Francija                             | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 & 4, rue Lionel Terray<br>92500 RUEIL-MALMAISON, Francija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cotareg 80mg/12.5 mg                             | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Francija                             | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 & 4, rue Lionel Terray<br>92500 RUEIL-MALMAISON, Francija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cotareg 160mg/12.5 mg                            | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Francija                             | Novartis Pharma S.A.S.<br>2 & 4, rue Lionel Terray<br>92500 RUEIL-MALMAISON, Francija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cotareg 160mg/25 mg                              | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                            | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cordinate plus 80/12.5 mg                        | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                            | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cordinate plus 160/12.5 mg                       | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>           | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cordinate plus 320/12.5 mg            | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80/12.5 mg                  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                 | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/12.5 mg                 | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan forte 160/25 mg             | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan forte 320/25 mg             | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cordinate plus forte 160/25 mg        | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cordinate plus forte 320/25 mg        | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | provas 80 comp 80/12.5 mg             | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | provas 160 comp 160/12.5 mg           | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Vācija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | provas 320 comp 320/12.5 mg           | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                        | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas</u></b><br><b><u>veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|
| Vācija                                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                              | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | provas 160 maxx 160/25 mg             | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Vācija                                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                              | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | provas 320 maxx 320/25 mg             | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Grieķija                                          | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 12th Km<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan (80+12,5) mg                | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Grieķija                                          | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 12th Km<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan (160+12,5) mg               | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Grieķija                                          | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 12th Km<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan (320+12,5) mg               | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Grieķija                                          | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 12th Km<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan (160+25) mg                 | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Grieķija                                          | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 12th Km<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan (320+25) mg                 | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Grieķija                                          | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 12th Km<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Dalзад (80+12.5) mg                | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                        | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Grieķija                                          | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 12th Km<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Dalзад (160+12.5) mg               | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Grieķija                                          | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 12th Km<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Dalзад (320+12.5) mg               | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Grieķija                                          | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 12th Km<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Dalзад (160+25) mg                 | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Grieķija                                          | Novartis (Hellas) S.A.C.I.<br>National Road No. 1 12th Km<br>Metamorphosis<br>GR-144 51 | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Dalзад (320+25) mg                 | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Ungārija                                          | Novartis Hungaria Kft.<br>Bartók Béla út 43-47<br>H-1114 Budapest                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan HCT 80/12.5 mg<br>filmdablete  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Ungārija                                          | Novartis Hungaria Kft.<br>Bartók Béla út 43-47<br>H-1114 Budapest                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan HCT 160/12.5 mg<br>filmdablete | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Ungārija                                          | Novartis Hungaria Kft.<br>Bartók Béla út 43-47<br>H-1114 Budapest                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan HCT 160/25 mg<br>filmdablete   | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Īslande                                           | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 Copenhagen Ø                        | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 80mg/12.5 mg              | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Īslande                                           | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 Copenhagen Ø                        | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 160mg/12.5 mg             | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                                   | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>           | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Īslande                              | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 Copenhagen Ø                                                   | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 320mg/12.5<br>mg                    | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Īslande                              | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 Copenhagen Ø                                                   | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 160mg/25 mg                         | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Īslande                              | Novartis Healthcare A/S<br>Lyngbyvej 172<br>DK-2100 Copenhagen Ø                                                   | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 320mg/25 mg                         | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Īrija                                | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80 mg/12.5 mg<br>film-coated tablets  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Īrija                                | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160 mg/12.5 mg<br>film-coated tablets | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Īrija                                | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320 mg/12.5 mg<br>film-coated tablets | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Īrija                                | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160 mg/25 mg<br>film-coated tablets   | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                                   | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>            | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Īrija                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320 mg/25 mg<br>film-coated tablets mg | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Īrija                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Tareg 80 mg/12.5 mg<br>film-coated tablets    | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Īrija                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Tareg 160 mg/12.5 mg<br>film-coated tablets   | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Īrija                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Tareg 320 mg/12.5 mg<br>film-coated tablets   | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Īrija                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Tareg 160 mg/25 mg<br>film-coated tablets     | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Īrija                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Tareg 320 mg/25 mg<br>film-coated tablets     | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Itālija                                           | LPB Istituto Farmaceutico S.r.l.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio (VA)                               | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | CORIXIL 80/12.5 mg                               | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Itālija                                           | LPB Istituto Farmaceutico S.r.l.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio (VA)                               | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | CORIXIL 160/12.5 mg                              | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                     | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Itālija                              | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio (VA)            | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cotareg 80/12.5 mg                    | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Itālija                              | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio (VA)            | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cotareg 160/12.5 mg                   | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Itālija                              | LPB Istituto Farmaceutico S.r.l.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio (VA) | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | CORIXIL 160/25 mg                     | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Itālija                              | Novartis Farma S.p.A.<br>Largo Umberto Boccioni 1<br>I-21040 Origgio (VA)            | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Cotareg 160/25 mg                     | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Latvija                              | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                        | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80/12.5 mg                  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Latvija                              | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                        | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                 | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Latvija                              | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                        | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/12.5 mg                 | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Latvija                              | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                        | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/25 mg                   | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Latvija                              | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo                        | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/25 mg                   | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>              | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas</u></b><br><b><u>veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|
| Lietuva                                           | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan                             | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Lietuva                                           | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan                             | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Lietuva                                           | Novartis Finland Oy<br>Metsänneidonkuja 10<br>FIN-02130 Espoo | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan                             | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Luksemburga                                       | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg    | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80/12.5 mg                  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Luksemburga                                       | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg    | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                 | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Luksemburga                                       | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg    | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/12.5 mg                 | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Luksemburga                                       | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg    | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan forte 160/25 mg             | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Luksemburga                                       | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg    | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan forte 320/25 mg             | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                                   | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>         | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Malta                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80/12.5 mg                          | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Malta                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                         | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Malta                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/12.5 mg                         | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Malta                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/25 mg                           | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Malta                                             | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/25 mg                           | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Nīderlande                                        | Novartis Pharma B.V.<br>Raapopseweg 1<br>Postbus 241<br>NL-6824 DP Arnhem                                          | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan filmomhulde<br>tabletten 80/12.5 mg | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Nīderlande                                        | Novartis Pharma B.V.<br>Raapopseweg 1<br>Postbus 241<br>NL-6824 DP Arnhem                                          | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5                            | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                          | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Nīderlande                           | Novartis Pharma B.V.<br>Raapopseweg 1<br>Postbus 241<br>NL-6824 DP Arnhem | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/12.5                    | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Nīderlande                           | Novartis Pharma B.V.<br>Raapopseweg 1<br>Postbus 241<br>NL-6824 DP Arnhem | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/25                      | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Nīderlande                           | Novartis Pharma B.V.<br>Raapopseweg 1<br>Postbus 241<br>NL-6824 DP Arnhem | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/25                      | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Norvēģija                            | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo                      | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 80/12.5 mg                | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Norvēģija                            | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo                      | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 160/12.5 mg               | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Norvēģija                            | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo                      | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 320/12.5 mg               | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Norvēģija                            | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo                      | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 160/25 mg                 | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Norvēģija                            | Novartis Norge AS<br>Postboks 237 Økern<br>0510 Oslo                      | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp 320/25 mg                 | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Polija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan (80 + 12.5 mg)              | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Polija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan (160 + 12.5 mg)             | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                                                   | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Polija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                                                                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan (320 + 12.5 mg)             | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Polija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                                                                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan (160 + 25 mg)               | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Polija                               | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                                                                         | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan (320 + 25 mg)               | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Portugāle                            | Novartis Farma - Produtos<br>Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan                             | 80/12,5 mg             | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                                                | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas</u></b><br><b><u>veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                 | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan                             | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosan                           | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosan                           | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosan                           | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Novasan                            | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                                        |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                                                | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Portugāle                            | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Novasan                            | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Portugāle                            | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Novasan                            | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Portugāle                            | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan Forte                       | 160 mg/25 mg           | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                                                | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>           | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan Forte                                 | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosan Forte                               | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosan Forte                               | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Novasan Forte                                | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Portugāle                                         | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A.<br>Rua do Centro Empresarial, Edifício 8<br>Quinta da Beloura<br>P-2710-444 Sintra | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Novasan Forte                                | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Rumānija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                                                                      | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80 mg/12.5 mg,<br>comprimate filmate  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Rumānija                                          | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                                                                      | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160 mg/12.5 mg,<br>comprimate filmate | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                        | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>                              | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Rumānija                             | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                              | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160 mg/25 mg,<br>comprimata filmate                      | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Slovākijas<br>Republika              | Novartis s.r.o.<br>Prague<br>Čehijas Republika                                          | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80/12.5 mg                                               | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Slovākijas<br>Republika              | Novartis s.r.o.<br>Prague<br>Čehijas Republika                                          | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                                              | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Slovākijas<br>Republika              | Novartis s.r.o.<br>Prague<br>Čehijas Republika                                          | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/25 mg                                                | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Slovēnija                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                              | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80/12.5 mg                                               | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Slovēnija                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                              | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                                              | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Slovēnija                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                              | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/12.5 mg                                              | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Slovēnija                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                              | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/25 mg                                                | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Slovēnija                            | Novartis Pharma GmbH<br>Roonstrasse 25<br>D-90429 Nürnberg                              | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 320/25 mg                                                | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diován 80mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diován 160mg/12.5<br>comprimidos recubiertos con<br>película mg | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                        | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>                                  | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diován 320/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>películamg     | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosán 80mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película    | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosán 160mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película   | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosán 320mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película   | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Kalpress Plus 80mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película  | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Kalpress Plus 160mg/12.5<br>mg comprimidos recubiertos<br>con película | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Kalpress Plus 320mg/12.5<br>mg comprimidos recubiertos<br>con película | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Miten Plus 80mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película     | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Miten Plus 160mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película    | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Miten Plus 320mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película    | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Novasán 80mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película     | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                        | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>                                      | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Novasán 160mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película        | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Novasán 320mg/12.5 mg<br>comprimidos recubiertos con<br>película        | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diován Forte 160mg/25<br>mg comprimidos recubiertos<br>con película     | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diován Forte 320mg/25<br>mg comprimidos recubiertos<br>con película     | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosán Forte<br>160mg/25 mg comprimidos<br>recubiertos con película   | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Angiosán Forte<br>320mg/25 mg comprimidos<br>recubiertos con película   | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Kalpress Plus Forte<br>160mg/25 mg comprimidos<br>recubiertos con película | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Kalpress Plus Forte<br>320mg/25 mg comprimidos<br>recubiertos con película | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Miten Plus Forte 160mg/25<br>mg comprimidos recubiertos<br>con película    | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Miten Plus Forte 320mg/25<br>mg comprimidos recubiertos<br>con película    | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Spānija                              | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Novasán Forte 160mg/25<br>mg comprimidos recubiertos<br>con película    | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                        | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>                                   | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Spānija                                           | Novartis Farmacéutica S.A.<br>Gran Via de les Corts Catalanes, 764<br>E-08013 Barcelona | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Novasán Forte 320mg/25<br>mg comprimidos recubiertos<br>con película | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Zviedrija                                         | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp                                                             | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Zviedrija                                         | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp                                                             | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Zviedrija                                         | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp                                                             | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Zviedrija                                         | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Angiosan Comp                                                           | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Zviedrija                                         | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby Sverige AB                            | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Angiosan Comp                                                           | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Zviedrija                                         | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Angiosan Comp                                                           | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Zviedrija                                         | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Valsartan / Hidroklortiazid<br>Novartis                                 | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Zviedrija                                         | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Valsartan / Hidroklortiazid<br>Novartis                                 | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |
| Zviedrija                                         | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                       | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Valsartan / Hidroklortiazid<br>Novartis                                 | 320 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |

| <b><u>Dalībvalsts<br/>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                                                                   | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b>   | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas<br/>veids</u></b> |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Zviedrija                            | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                                                                                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp                             | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Zviedrija                            | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                                                                                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Diovan Comp                             | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Zviedrija                            | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                                                                                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Angiosan Comp                           | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Zviedrija                            | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                                                                                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Angiosan Comp                           | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Zviedrija                            | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                                                                                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Valsartan / Hidroklortiazid<br>Novartis | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Zviedrija                            | Novartis Sverige AB<br>Box 1150<br>SE-183 11 Täby                                                                                                  | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Valsartan / Hidroklortiazid<br>Novartis | 320 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Lielbritānija                        | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Trading as Ciba Laboratories<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 80/12.5 mg                    | 80 mg / 12,5 mg        | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |
| Lielbritānija                        | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Trading as Ciba Laboratories<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/12.5 mg                   | 160 mg / 12,5 mg       | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                           |

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u></b>                                                                                                   | <b><u>INN</u></b>                | <b><u>(Piešķirtais) nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Zāļu forma</u></b> | <b><u>Lietošanas veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Lielbritānija                                     | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Trading as Ciba Laboratories<br>Frimley Business Park<br>Frimley, Camberley<br>Surrey GU16 7SR<br>Lielbritānija | valsartāns +<br>hidrohlortiazīds | Co-Diovan 160/25 mg                   | 160 mg / 25 mg         | apvalkotās tabletes      | iekšķīgi                       |

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA UN  
LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA  
(EMA)**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### **DIOVAN COMP UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)**

*Diovan Comp* satur valsartānu un hidrohlortiazīdu. Valsartāns ir iekšķīgi aktīvs angiotensīna II receptoru blokators (ARB), un hidrohlortiazīds (*HHTZ*) ir diurētiķis. Šī kombinācija noder pacientiem, kuru asinsspiediens netiek atbilstoši kontrolēts ar valsartāna monoterapiju. *CHMP* secinājusi, ka *Diovan* zāļu aprakstā ir vairākas nesaskanīgas jomas.

#### **4.1. iedaļa – Terapeitiskas indikācijas (informāciju par pieņemtajām terapeitiskajām indikācijām skatīt III pielikumā)**

*„Primārās jeb esenciālās hipertonijas ārstēšana pieaugušajiem”*

Dati no 2 faktoriāliem un 6 nereaģēšanas III fāzes klīniskajiem pētījumiem ļauj secināt, ka valsartāns, kas ievadīts kombinācijā ar *HHTZ*, iedarbīgi samazina asinsspiedienu pacientiem ar esenciālo hipertoniju, neradot bažas par drošumu un panesamību. Valsartāna/*HHTZ* iedarbība saglabājas ilgtermiņā (1-3 gadus), un nav novērotas būtiskas nevēlamas blakusparādības salīdzinājumā ar īstermiņa terapiju. Valsartāna/*HHTZ* kombinācija visumā bija labi panesama, un nevēlamo blakusparādību un nevēlamo reakciju uz zālēm profili saskanēja ar attiecīgo farmaceitisko klasi. Var uzskatīt, ka arī sastāvdaļu drošības profils ir labi zināms. Secinājumā *CHMP* ieteica, saskaņā ar nesen pabeigto pārvērtēšanas procedūru zālēm *Cozaar Comp*, ka šajā indikācijā „angiotensīna II antagonists” jāmaina pret „valsartāns”.

*CHMP* pieņēma šo:

*„Diovan Comp fiksētas devas kombinācijas terapija ir indicēta pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar atbilstoši kontrolēt ar valsartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju”*

#### **4.2. iedaļa – Devas un lietošanas veids**

Šajā iedaļā *CHMP* identificēja vairākas nesakritības jomas.

Pirmā nesakritības joma ir saistīta ar ierosinājumu pielāgot lielāka devu stipruma posoloģiju, uzsverot, ka, tiešu pāreju drīkst veikt tiem pacientiem, kas lieto tikai valsartāna monoterapiju. Dati no abiem faktoriālajiem pētījumiem un „Vadlīnijas par hipertonijas ārstēšanai paredzēto zāļu klīnisko izpēti” (*Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of hypertension*) pamato tiešu pāreju no monoterapijas uz fiksētas 160/25 mg vai 320/12,5-25 mg devas kombinācijas terapiju pacientiem, kuru asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts ar valsartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju.

*CHMP* konstatēja mazu racionālu pamatojumu šim ierosinājumam par pāreju no *HHTZ* monoterapijas uz kombinēto terapiju, kas satur 160 vai 320 mg valsartāna, un par ieteicamāku atzina pakāpenisku devu titrēšanu.

Otrs neskaidrais *neatrisināto jautājumu saraksta* jautājums bija par pakāpenisko titrēšanu. Tā kā daļa pacientu varētu iegūt asinsspiediena kontroli, palielinot tikai vienu no šiem komponentiem, un, ņemot vērā drošības problēmas saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām, ļaujot devu titrēšanu abiem komponentiem, *CHMP* ieteica vienlaicīgi titrēt tikai viena komponenta devu.

*CHMP* pieņēma šo:

*„Ieteicamā Diovan Comp X mg/Y mg deva ir viena ar plēvi pārklāta tablete reizi dienā. Devas titrēšana atsevišķajiem komponentiem ir ieteicama. Katrā gadījumā atsevišķu komponentu devas palielināšana līdz nākamajai devai jāveic, lai samazinātu hipertonijas un citu nevēlamo blakusparādību risku.*

*Ja klīniski atbilstoši, pacientiem, kuru asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts ar valsartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju, jāapsver iespēja tieši pāriet no monoterapijas uz fiksētās devas kombinācijas terapiju, ja tiek ievērota ieteicamā atsevišķo komponentu devas titrēšanas secība.*

*Pēc terapijas uzsākšanas jāvērtē klīniskā reakcija uz Diovan Comp un, ja asinsspiediens saglabājas nekontrolēts, devu var palielināt, palielinot jebkuru no komponentiem līdz maksimālajai Diovan Comp 320 mg/25 mg devai”*

Trešais apspriestais jautājums bija pašreizējā savstarpējās atzīšanas procedūras (SAP) zāļu apraksta ierobežojumi abu valsartāna/HHTZ 160/25 un 320/25 mg lietošanai pacientiem, kuru vidējais diastoliskais asinsspiediens sēdus stāvoklī (MSDBP) ir  $\geq 100$  mmHg. Bet saskaņā ar Eiropas Hipertonijas ārstēšanas vadlīnijām (Mancia et al., Eur Heart J 2007;28(12):1462-536) tas vairs nav pamatots. Tāpat arī jāņem vērā vispārējais ieteicamais valsartāna/HHTZ 160/25 un 320/25 mg ieguvumu/riska profils.

Lai novērtētu pašreizējo ierobežojumu iespējamo izņemšanu no zāļu apraksta, CHMP izvērtēja datus par šo zāļu drošumu un iedarbīgumu no apakšgrupu analīzēm pacientiem ar sākuma MSDBP < 100 mmHg un MSDBP  $\geq 100$  mmHg. Lai arī terapijas ietekme pacientiem ar augstāku sākuma asinsspiedienu bija lielāka, CHMP secināja, ka valsartāna/HHTZ 160/25 un 320/25 mg lietošanas ierobežojums pacientiem ar ļoti paaugstinātu asinsspiedienu vairs nav pamatots.

Ceturtais jautājums bija saistīts ar maksimālās ietekmes laiku. CHMP vienojās, ka lielāks gan sistoliskā, gan diastoliskā asinsspiediena samazinājums bija novērojams nereaģēšanas pētījumos visu devu stiprumu gadījumā no 4. līdz 8. nedēļai, salīdzinājumā ar faktoriālajiem pētījumiem. Bet klīniskie dati demonstrēja, ka valsartāna/HHTZ visu devu iedarbība pret hipertoniju saglabājas 2 nedēļu garumā un maksimālā ietekme tiek sasniegta 4 nedēļu laikā. Lai pamatotu šos pierādījumus, tika iesniegti divi pētījumi: placebo kontrolēti pētījumi un pētījumi par nereaģēšanu uz valsartāna monoterapiju.

Rezultātā CHMP vienojās par šo: „Iedarbība pret hipertoniju saglabājas 2 nedēļu garumā. Vairumam pacientu maksimālā iedarbība ir konstatējama 4 nedēļu garumā. Tomēr dažiem pacientiem var būt nepieciešama 4-8 nedēļu ilga terapija. Tas jāņem vērā devas titrēšanas laikā.”

Saistībā tikai ar lielāko devu CHMP vienojās par šo:

„Ja, lietojot Diovan Comp 320 mg/25 mg, nav novērota nekāda saistīta papildu iedarbība 8 nedēļu laikā, jāapsver iespēja veikt ārstēšanu ar papildu vai alternatīvām zālēm pret hipertoniju (skatīt 5.1. iedaļu).”

Attiecībā uz aknu darbības traucējumiem lielākā valsartāna daļa izdalās galvenokārt kā nemainīts medikaments žultī ar aknu klīrensu. Ņemot vērā, ka valsartānu nedrīkst lietot pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem, žultsceļu cirozi un holestāzi, CHMP ieteica iestrādāt savstarpējas atsauces iedaļās 4.3, 4.4. un 5.2.

#### **4.3. iedaļa – Kontrindikācijas**

Kontrindikācijās bija būtiskas atšķirības.

Visās dalībvalstīs nebija iekļautas šādas kontrindikācijas:

- aknu encefalopātija;
- žultsceļu aizsprostojums;
- podagra;
- Adisona slimība.

Pārskatītajā zāļu aprakstā šīs kontrindikācijas tika dzēstas, jo CHMP atrada pietiekamus pamatojumus un vienojās par četru punktu izslēgšanu.

Attiecībā uz Diovan Comp lietošanu grūtniecības un zīdīšanas laikā CHMP pārskatītajā ZA izlēma dzēst zīdīšanu kā kontrindikāciju.

AIIR (angiotensīna II receptora) antagonisti nav kontrindikācija zīdīšanas laikā. Lai arī hidrohloriazīds izdalās cilvēka pienā, tas nepamato kontrindikāciju.

#### **4.4. iedaļa – Īpašie brīdinājumi un lietošanas piesardzības pasākumi**

Attiecībā uz pacientiem ar samazinātu nātrija un/vai asiņu daudzumu, CHMP vienojās dzēst pēdējo šīs rindkopas teikumu, uzskatot, ka tas ir visiem zināma patiesība: „Šķidruma vai elektrolītu nelīdzsvarotības brīdinājuma pazīmes ir sausa mute, slāpes, vājums, letarģija, miegainums, nemiers, muskuļu sāpes vai krampji, muskuļu vājums, hipertoniya, oligūrija, tahikardija un gremošanas trakta traucējumi, piemēram, nelabums vai vemšana”

CHMP ieteica šajā iedaļā iekļaut „gaismjutību ar hidrohlorotiazīdu”, ar savstarpēju atsauci uz 4.8. iedaļu un īpašu brīdinājumu paravairogdziedzera funkcijas izmeklēšanai. Īpašais brīdinājums sportistiem jādzēš, jo CHMP uzskatīja, ka šīs zāles nedrīkst lietot sporta nolūkiem.

#### **4.5. iedaļa – Mijiedarbība ar citām zālēm un citas mijiedarbības formas**

Ņemot vērā CHMP ieteikumus, ir iekļauta mijiedarbība ar valsartānu un mijiedarbība ar hidrohlortiazīdu. Tāpat ir dzēsta rindkopa par mijiedarbību ar tetraciklīnu. Saistībā ar paralēlu alkohola lietošanu *Diovan Comp* lietošanas laikā tika apspriests paziņojums, ka *var rasties ortostatiskas hipertonijs palielināta ietekme*.

CHMP uzskatīja, ka šajā iedaļā jāpiemin teksts par pārvadāšanas proteīniem, kas iesaistīti valsartāna un hidrohlortiazīda uzņemšanā un likvidēšanā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks pamatoja izvēli neiekļaut informāciju par pārvadāšanas proteīniem *Diovan Comp* zāļu apraksta 4.5. iedaļā, ņemot vērā *Diovan* pārvērtēšanas iznākumu.

CHMP vienojās saskaņotajā ZA iekļaut *Diovan Comp* mijiedarbību ar: *metformīnu* un joda kontrastvielām.

#### **4.6. iedaļa – Grūtniecība un zīdīšana**

Angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) gadījumā saskaņots formulējums par grūtniecību tika pieņemts 2007. gada oktobrī (EMA farmakoloģiskās uzraudzības darba grupas ieteikumi par AKE inhibitoru un AIIRA lietošanu grūtniecības laikā). Pamatojoties uz *dokumentu kvalitātes pārbaudes* grupas komentāriem par *Diovan* un par klases marķējumu, 4.6. iedaļā tika iekļauts teksts par AIIRA lietošanu grūtniecības laikā.

CHMP lasāmības nolūkos pārskatīja šo iedaļu un vienojās iekļaut informāciju par tiazīdu.

#### **4.8. iedaļa – Nevēlamās blakusparādības**

CHMP vienojās iekļaut nevēlamo blakus parādību *aknu darbības traucējumi*, kā uzskaitīts *Diovan* zāļu aprakstā. Blakusparādības *ģībonis* iekļaušana 4.8. iedaļā arī tika pamatota. Ņemot vērā „Vadlīnija par ZA”, CHMP nevēlamo blakusparādību *ģībonis* iekļāva biežuma kategorijā „nezināms”.

## **PAMATOJUMS GROZĪJUMU IZDARĪŠANAI ZĀĻU APRAKSTĀ, MARĶĒJUMĀ UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBĀ**

Tā kā

- šīs izskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu apraksta kopsavilkumu, marķējuma un lietošanas pamācības saskaņošana,

- zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieku piedāvātie zāļu apraksti, marķējums un lietošanas pamācība ir novērtēta, pamatojoties uz iesniegtajiem dokumentiem un zinātnisko apspriešanos komitejā,

*CHMP* ir ieteikusi veikt izmaiņas zāļu reģistrācijas apliecībā attiecībā uz III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas pamācību zālēm *Diovan comp* un citiem radniecīgajiem nosaukumiem (skatīt I pielikumu).

**PIELIKUMS III**

**ZĀĻU APRAKSTS,  
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg /12,5 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 320 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 320 mg/25 mg apvalkotās tabletes

[Skatīt Pielikumu I – Aizpildīt nacionāli]

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 80 mg valsartāna (*valsartan*) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazide*).  
Viena tablete satur 160 mg valsartāna (*valsartan*) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazide*).  
Viena tablete satur 160 mg valsartāna (*valsartan*) un 25 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazide*).  
Viena tablete satur 320 mg valsartāna (*valsartan*) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazide*).  
Viena tablete satur 320 mg valsartāna (*valsartan*) un 25 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazide*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

[Aizpildīt nacionāli]

## 3. ZĀĻU FORMA

[Aizpildīt nacionāli]

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas arteriālās hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Diovan Comp fiksētās devas kombinācijas lietošana indicēta pacientiem, kuru asinsspiedienu nevar pietiekami kontrolēt ar valsartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

Diovan Comp X mg/Y mg ieteicamā deva ir viena apvalkotā tablete vienu reizi dienā. Ieteicama devas titrēšana ar atsevišķām aktīvām vielām. Lai samazinātu hipotensijas un citu nevēlamo blakusparādību risku, katrā individuālā gadījumā jāveic devas titrēšana ar atsevišķām aktīvām vielām līdz nākamajai devai.

Pacientiem, kuru asinsspiediens netiek pietiekami kontrolēts ar valsartāna vai hidrohlortiazīda monoterapiju, var apsvērt tiešu monoterapijas aizstāšanu ar fiksētās devas kombināciju, ja tā ir klīniski piemērota, veicot ieteicamās devas titrēšanu ar atsevišķām aktīvām vielām.

Klīniskā atbildes reakcija pret Diovan Comp jāvērtē pēc terapijas sākšanas, un, ja asinsspiediens netiek kontrolēts, devu var palielināt, palielinot aktīvo vielu daudzumu līdz maksimālai Diovan Comp devai 320 mg/25 mg.

Hipotensīvais efekts būtiski parādās 2 nedēļu laikā.

Lielākajai daļai pacientu maksimālais efekts tiek sasniegts 4 nedēļu laikā. Tomēr dažiem pacientiem var būt nepieciešama 4-8 nedēļu ilga ārstēšana. Tas jāņem vērā veicot devas titrēšanu.

Ja, lietojot Diovan Comp 320 mg/25 mg 8 nedēļas, nenovēro būtisku papildu iedarbību, jāapsver terapija ar papildu vai kādu citu antihipertensīvu līdzekli (Skatīt apakšpunktu 5.1).

#### Lietošanas veids

Diovan Comp var lietot kopā ar pārtiku vai tukšā dūšā, un tas jālieto, uzdzerot ūdeni.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min) devas korekcija nav nepieciešama. Tā kā Diovan Comp aktīvā viela ir hidrohlortiazīds, tā lietošana kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bez holestāzes, valsartāna deva nedrīkst pārsniegt 80 mg (skatīt apakšpunktu 4.4). Diovan Comp kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 5.2).

##### *Gados vecākiem pacientiem*

Šiem pacientiem devas korekcija nav nepieciešama.

##### *Pediatrijas pacientiem*

Diovan Comp nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par drošību un efektivitāti.

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret valsartānu, hidrohlortiazīdu, citiem sulfonamīdu atvasinājumiem vai jebkuru no palīgvielām.
- Grūtniecības 2. un 3. trimestris (apakšpunkts 4.4 un 4.6).
- Smaga aknu mazspēja, biliārā ciroze un holestāze.
- Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min), anūrija.
- Refraktāra hipokaliēmija, hiponatriēmija, hiperkalcēmija un simptomātiska hiperurikēmija.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Elektrolītu līmeņa pārmaiņas serumā

##### *Valsartāns*

Nav ieteicama vienlaicīga kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju saudzējošu diurētiku, kāliju saturošas sāls vai citu vielu, kas var paaugstināt kālija līmeni (heparīna, u.c.) lietošana. Nepieciešama atbilstoša kālija līmeņa kontrole.

##### *Hidrohlortiazīds*

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, terapijas laikā ziņots par hipokaliēmiju.

Ieteicams bieži noteikt kālija līmeni serumā.

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, terapija bijusi saistīta ar hiponatriēmiju un hipohlorēmisko alkalozu. Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina magnija izvadīšanu ar urīnu, un tas var izraisīt hipomagnēmiju. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi mazina kalcija izvadīšanu. Tas var izraisīt hiperkalcēmiju.

Tāpat kā citiem diurētisko līdzekļu terapiju saņemošiem pacientiem ar atbilstošu starplaiku periodiski jānosaka elektrolītu līmenis serumā.

#### Pacienti ar hiponatriēmiju un/vai hipovolēiju

Pacientiem, kas lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, arī hidrohlortiazīdu, jānovēro šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu klīniskās izpausmes.

Pacientiem ar smagu hiponatriēmiju un/vai hipovolēmiju, piemēram, tādiem, kuri saņem lielas diurētiku devas, retos gadījumos, uzsākot lietot Diovan Comp, var novērot simptomātisku hipotensiju. Tāpēc pirms uzsāk ārstēšanu ar Diovan Comp, jākorrigē hiponatriēmija un hipovolēmija.

#### Pacienti ar smagu hronisku sirds mazspēju un citām slimībām, kuru gadījumā ir stimulēta renīna-angiotensīna-aldosterona sistēma

Pacientiem, kuriem nieru funkcija var būt atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (t.i., pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju), ārstēšana ar AKE inhibitoriem ir saistīta ar oligūriju un/vai progresējošu azotēmiju un retos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju. Diovan Comp lietošana pacientiem ar smagu hronisku sirds mazspēju nav noskaidrota.

Tādēļ nevar izslēgt, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas inhibēšanas dēļ Diovan Comp lietošana var būt saistīta arī ar nieru darbības traucējumiem. Šādiem pacientiem Diovan Comp nedrīkst lietot.

#### Nieru artērijās stenoze

Diovan Comp nedrīkst lietot hipertensijas ārstēšanai pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artērijās stenozi vai vienīgās nieres artērijās stenozi, jo šādiem pacientiem var paaugstināties urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā.

#### Primārais hiperaldosteronisms

Pacientu ar primāro hiperaldosteronismu ārstēšanā nedrīkst izmantot Diovan Comp, jo viņu renīna-angiotensīna sistēma nav aktivizēta.

#### Aortas un mitrālā vārstuļa stenoze, hipertrofiska obstruktīva kardiomiopātija

Tāpat kā visiem vazodilatatoriem, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar aortas vai mitrālā vārstuļa stenozi vai hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju (OHKM).

#### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un kreatinīna klīrensu  $\geq 30$  ml/min devas korekcija nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 4.2). Diovan Comp lietojot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska kālija, kreatinīna un urīnskābes līmeņa uzraudzīšana serumā.

#### Nieru transplantācija

Pašlaik nav pieredzes par Diovan Comp drošību pacientiem, kuriem nesen veikta nieres transplantācija.

#### Aknu darbības traucējumi

Diovan Comp jālieto piesardzīgi pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bez holestāzes (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

#### Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktivēšanos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā..

#### Citi metaboliski traucējumi

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna, triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacientiem ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu devas korekcija.

Tiazīdu grupas līdzekļi var mazināt kalcija izvadīšanu ar urīnu un izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Izteikta hiperkalcēmija var liecināt par traucējumus izraisošu hiperparatireozi. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

### Fotosensitivitāte

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensitivitātes reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja terapijas laikā rodas fotosensitivitātes reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

### Grūtniecība

Nedrīkst uzsākt ārstēšanu ar angiotensīna II receptora antagonistiem (AIIRA) grūtniecības laikā. Izņemot gadījumus, kad pastāvīga ārstēšana ar AIIRA ir būtiski svarīga, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, nepieciešama pāreja uz alternatīvu asinsspiedienu pazeminošu ārstēšanu, kam pierādīts nekaitīgums grūtniecības periodā. Diagnosticējot grūtniecību, nepieciešams nekavējoties pārtraukt ārstēšanu ar AIIRA un nepieciešamības gadījumā uzsākt alternatīvu ārstēšanu (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6).

### Vispārējas norādes

Pacientiem, kuriem iepriekš bijusi paaugstināta jutība pret citiem angiotensīna II receptora antagonistiem, jāievēro piesardzība. Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu vairāk iespējamās pacientiem ar alerģiju un astmu.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Gan ar valsartānu, gan hidrohlortiazīdu saistītā mijiedarbība

#### Nav ieteicama lietošana kopā ar

##### *Litijs*

Zināts par litija seruma koncentrācijas palielināšanos un toksicitāti, lietojot vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem un tiazīda grupas līdzekli, tai skaitā hidrohlortiazīdu. Šāda kombinācija nav ieteicama sakarā ar pieredzes trūkumu par vienlaicīgu valsartāna un litija lietošanu. Ja šāda kombinācija izrādās nepieciešama, ieteicams veikt rūpīgu litija seruma koncentrāciju noteikšanu.

#### Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

##### *Citi antihipertensīvie līdzekļi*

Diovan Comp var pastiprināt tādu līdzekļu iedarbību, kuriem piemīt antihipertensīvas īpašības (piemēram, AKE inhibitori, beta blokatori, kalcija kanālu blokatori).

##### *Asinsspiedienu paaugstinoši amīni* (piemēram, noradrenālīns, adrenalīns)

Iespējama vājāka reakcija pret asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem, taču reakcijas mazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.

##### *Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), t.sk. selektīvie COX-2 inhibitori, acetilsalicilskābe > 3 g/dienā un neselektīvas darbības NPL*

NPL var mazināt gan angiotensīna II antagonistu, gan hidrohlortiazīda antihipertensīvo darbību, ja šie līdzekļi tiek lietoti vienlaikus. Bez tam Diovan Comp lietošana vienlaikus ar NPL var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos un kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Tādēļ terapijas sākumā ieteicams veikt nieru funkcijas monitorēšanu un nodrošināt pacienta adekvātu hidratāciju.

### Ar valsartānu saistīta mijiedarbība

#### Nav ieteicama lietošana kopā ar

*Kāliju saudzējošo diurētiku, kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošas sāls un citu vielu lietošana, kas var paaugstināt kālija līmeni*

Ja nepieciešams lietot zāles, kas ietekmē kālija līmeni kombinācijā ar valsartānu, ieteicams novērot kālija koncentrāciju plazmā.

#### *Nav mijiedarbības*

Zāļu mijiedarbības pētījumos ar valsartānu, nav konstatēta klīniski nozīmīga mijiedarbība ar jebkuru no šīm vielām: cimetidīnu, varfarīnu, furosemīdu, digoksīnu, atenololu, indometacīnu, hidrohlortiazīdu, amlodipīnu un glibenklamīdu. Digoksīns un indometacīns var mijiedarboties ar Diovan Comp aktīvo vielu hidrohlortiazīdu (skatīt „Ar hidrohlortiazīdu saistīta mijiedarbība”).

#### Ar hidrohlortiazīdu saistīta mijiedarbība

##### Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

*Ar kālija zudumu un hipokaliēmiju saistīti līdzekļi* (piemēram, kālijurētiski diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi, caurejas līdzekļi, AKTH, amfotericīns, karbenoksolons, G penicilīns, salicilskābe un tās atvasinājumi)

Ja šie līdzekļi tiek ordinēti kopā ar hidrohlortiazīda un valsartāna kombināciju, ieteicama kālija līmeņa kontrole plazmā. Šie līdzekļi var pastiprināt hidrohlortiazīda ietekmi uz kālija līmeni serumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

##### *Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes*

- Ia klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, hinidīns, hidrohinidīns, dizopiramīds)
- III klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, amiodarons, sotalols, dofetilīds, ibutilīds)
- Daži antipsihotiskie līdzekļi (piemēram, tioridazīns, hlorpromazīns, levomepromazīns, trifluoperazīns, ciamemazīns, sulpirīds, sultoprīds, amisulprīds, tiapīds, pimozijs, haloperidols, droperidols)
- Citi (piemēram, bepridils, cisapīds, difemanils, i.v. eritromicīns, halofantrīns, ketanserīns, mizolastīns, pentamidīns, sparfloksacīns, terfenadīns, i.v. vinkamīns)

Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar zālēm, kas var ierosināt *torsades de pointes*.

##### *Uzpirkstītes glikozīdi*

Nevēlama ietekme var būt tiazīda ierosinātas hipokaliēmijas vai hipomagnēmijas veidošanās, kas veicina uzpirkstītes preparātu ierosinātas sirds aritmijas rašanos.

##### *Kalcija sāļi un D vitamīns*

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā.

##### *Pret diabēta līdzekļi* (perorālie līdzekļi un insulīns)

Terapija ar tiazīdu grupas līdzekli var ietekmēt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pret diabēta līdzekļa devas pielāgošana.

Metformīns jālieto piesardzīgi, jo pastāv ar hidrohlortiazīdu saistītas iespējamās funkcionālas nieru mazspējas ierosinātas laktātcidozes risks.

##### *Beta blokatori un diazoksīds*

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi.

##### *Podagras ārstēšanai lietotie līdzekļi* (probenecīds, sulfīnpirazons un alopurinols)

Var būt nepieciešama urīkzūrisko medikamentu devas korekcija, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu grupas līdzekļiem, arī hidrohlortiazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakciju pret alopurinolu rašanās biežumu.

##### *Antiholīnērgiskie līdzekļi* (piemēram, atropīns, biperidēns)

Antiholīnērgiskie līdzekļi var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot tādēļ, ka mazinās kuņģa-zarnu trakta kustīgums un kuņģa iztukšošanās ātrums.

#### *Amantadīns*

Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.

#### *Kolestiramīns un kolestipols*

Anjonu apmaiņas sveķu klātienē ir traucēta tiazīdu grupas līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanās.

#### *Citotoksiskie līdzekļi (piemēram, ciklofosfamīds, metotreksāts)*

Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarbību uz kaulu smadzenēm.

#### *Nedepolarizējošie miorelaksanti (piemēram, tubokurārīns)*

Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina kurāres atvasinājumu darbību.

#### *Ciklosporīns*

Terapija vienlaikus ar ciklosporīnu var palielināt hiperurikēmijas un podagras tipa komplikāciju risku.

#### *Alkoholiskie dzērieni, anestēzijas līdzekļi un sedatīvie līdzekļi*

Var pastiprināties ortostatiskā hipotensija.

#### *Metildopa*

Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītiskās anēmijas rašanos pacientiem, kas vienlaikus lietojuši metildopu un hidrohlortiazīdu.

#### *Karbamazepīns*

Pacientiem, kas vienlaikus ar hidrohlortiazīdu lieto karbamazepīnu, var rasties hiponatriēmija. Tādēļ šādi pacienti jāinformē par hiponatriēmijas reakciju iespēju un atbilstoši jāuzrauga.

#### *Jodu saturošas kontrastvielas*

Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturošā līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.

## **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

### Grūtniecība

#### *Valsartāns*

|                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nav ieteicama angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošana grūtniecības pirmā trimestra laikā (skatīt apakšpunktu 4.4). AIIRA lietošana grūtniecības 2. un 3. trimestra laikā ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4). |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Epidemioloģiskie pierādījumi saistībā ar teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru lietošanas grūtniecības pirmā trimestra laikā nav pārliecinoši; tomēr nevar tikt izslēgta neliela riska palielināšanās. Kamēr nav kontrolētu epidemioloģisku datu par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) risku, līdzīgi riski var būt arī šai zāļu klasei. Izņemot gadījumus, kad pastāvīga ārstēšana ar AIIRA ir būtiski svarīga, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, nepieciešama pāreja uz alternatīvu asinsspiedienu pazeminošu ārstēšanu, kam pierādīts nekaitīgums grūtniecības periodā. Diagnosticējot grūtniecību, nepieciešams nekavējoties pārtraukt ārstēšanu ar AIIRA un nepieciešamības gadījumā uzsākt alternatīvu ārstēšanu.

Zināms, ka ārstēšana ar AIIRA grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī izraisa fetotoksicitāti (pavājinātu nieru funkciju, oligohidramniju, galvaskausa kaulu osifikācijas palēnināšanos) un jaundzimušo toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt arī apakšpunktu 5.3). Ja, sākot no grūtniecības otrā trimestra tiek lietoti AIIRA, ieteicama nieru funkcijas un galvaskausa ultrasonogrāfija.

Nepieciešama bērnu, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīga novērošana hipotensijas konstatēšanai (skatīt arī apakšpunktus 4.3 un 4.4).

#### **Hidrohlortiazīds**

Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības, īpaši tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija.

#### **Zīdīšana**

Nav pieejama informācija par valsartāna lietošanu zīdīšanas laikā. Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu. Tādēļ Diovan Comp lietošana zīdīšanas laikā nav ieteicama. Ieteicams izmantot alternatīvu ārstēšanu ar zālēm, kuru drošība ir pierādīta zīdīšanas laikā, īpaši barojot jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušo bērnu.

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Diovan Comp ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāreķinās ar iespējamu reiboni vai nogurumu.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Blakusparādības, par kurām klīniskos pētījumos un laboratoriskos izmeklējumos daudz biežāk ziņots valsartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas grupā nekā placebo grupā, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, zemāk norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasēm. Valsartāna/ hidrohlortiazīda terapijas laikā var rasties nevēlamas blakusparādības, kas radušās, katru aktīvo vielu lietojot monoterapijā, bet nav novērotas klīniskos pētījumos.

Blakusparādības sagrupētas pēc to rašanās biežuma, biežāk sastopamās blakusparādības norādot pirmās un izmantojot šādu vienošanos: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas no nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ar valsartānu/hidrohlortiazīdu saistīto nevēlamo blakusparādību biežums

**Vielmaiņas un uztures traucējumi**

Retāk Dehidratācija

**Nervu sistēmas traucējumi**

Ļoti reti Reibonis

Retāk Parestēzija

Nav zināmi Ģībonis

**Acu bojājumi**

Retāk Redzes miglošanās

**Ausu un labirinta bojājumi**

Retāk Džinkstēšana ausīs

**Asinsvadu sistēmas traucējumi**

Retāk Hipotensija

**Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības**

Retāk Klepus

Nav zināmi Nekardiogēna plaušu tūska

**Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

Ļoti reti Caureja

**Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi**

Retāk Mialģija

Ļoti reti Artralģija

**Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi**

Nav zināmi Nieru darbības traucējumi

**Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā**

Retāk Nogurums

**Izmeklējumi**

Nav zināmi Paaugstināts urīnskābes līmenis serumā, paaugstināts bilirubīna un kreatinīna līmenis serumā, hipokaliēmija, hiponatriēmija, paaugstināts atlieku slāpekļa līmenis asinīs, neitropēnija

Papildinformācija par aktīvajām vielām

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots atsevišķu sastāvdaļu lietošanas laikā, var būt arī iespējamās Diovan Comp nevēlamās blakusparādības pat tad, ja tās nav novērotas klīnisko pētījumu vai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

2. tabula. Ar valsartānu saistīto nevēlamo blakusparādību biežums

**Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi**

Nav zināmi Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts, trombocitopēnija

**Imūnās sistēmas traucējumi**

Nav zināmi Citas paaugstinātas jutības/alergiskas reakcijas, arī seruma slimība

**Vielmaiņas un uztures traucējumi**

Nav zināmi Paaugstināts kālija līmenis serumā

**Ausu un labirinta bojājumi**

Retāk Reibonis

**Asinsvadu sistēmas traucējumi**

Nav zināmi Vaskulīts

**Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

Retāk Sāpes vēderā

**Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi**

Nav zināmi Palielinātas aknu darbības raksturlielumu vērtības

**Ādas un zemādas audu bojājumi**

Nav zināmi  
**Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi**  
Nav zināmi

Angioneirotiskā tūska, izsitumi, nieze  
Nieru mazspēja

### 3. tabula. Ar hidrohlortiazīdu saistīto nevēlamo blakusparādību biežums

Hidrohlortiazīds plaši ticis ordinēts ilgus gadus, bieži vien lielākās devās nekā Diovan Comp lietošanas laikā. Pacienti, kas saņēmuši tiazīdu grupas diurētiskā līdzekļa, arī hidrohlortiazīda, monoterapiju, ziņots par šādām blakusparādībām:

#### **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi**

Reti Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru  
Ļoti reti agranulocitoze, leukopēnija, hemolītiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums

#### **Imūnās sistēmas traucējumi**

Ļoti reti Paaugstinātas jutības reakcijas

#### **Psihiskie traucējumi**

Reti Depresija, miega traucējumi

#### **Nervu sistēmas traucējumi**

Reti Galvassāpes

#### **Sirds funkcijas traucējumi**

Reti Sirds aritmija

#### **Asinsvadu sistēmas traucējumi**

Bieži Ortostatiska hipotensija

#### **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības**

Ļoti reti Respirators distress, arī pneimonīts un plaušu tūska

#### **Kuņģa-zarnu trakta traucējumi**

Bieži Ēstgribas zudums, viegla slikta dūša un vemšana  
Reti Aizcietējums, kuņģa un zarnu trakta diskomforts  
Ļoti reti Pankreatīts

#### **Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi**

Reti Intrahepātiska holestāze vai dzelte

#### **Ādas un zemādas audu bojājumi**

Bieži Nātrene un cita veida izsitumi  
Reti Fotosensitivizācija  
Ļoti reti Nekrotizējošs vaskulīts un toksiska epidermālā nekrolīze, sarkanajai vilkēdei līdzīgas ādas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes reaktivizācija

#### **Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības**

Bieži Impotence

## **4.9 Pārdozēšana**

### Simptomi

Valsartāna pārdozēšana var izraisīt izteiktu hipotensiju, kas var radīt apziņas nomākumu, cirkulatoru kolapsu un/vai šoku. Bez tam hidrohlortiazīda pārdozēšana var izraisīt šādas izpausmes un simptomus: slikta dūša, miegainība, hipovolēmija un elektrolītu līdzsvara traucējumi, kas saistīti ar sirds aritmiju un muskuļu spazmām.

### Ārstēšana

Terapeitiski pasākumi atkarīgi no zāļu lietošanas laika un simptomu veida un smaguma; primārais mērķis ir cirkulācijas stabilizēšana.

Ja attīstās hipotensija, pacientu jānovieto guļus un strauji papildus jāievada sāļi un šķidrums.

Valsartānu nevar izvadīt ar hemodialīzes palīdzību, jo tas stipri piesaistās pie plazmas proteīniem, bet ar dialīzi var panākt hidrohlortiazīda izvadīšanu.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna II receptoru antagonisti un diurētiski līdzekļi, valsartāns un diurētiski līdzekļi; ATK kods: C09D A03.

#### Valsartāns/hidrohlortiazīds

Dubulti maskētā, nejaušinātā klīniskā pētījumā ar aktīvu kontroli, kurā piedalījās pacienti, kam asinsspiediens netika pietiekami kontrolēts ar 12,5 mg hidrohlortiazīda, valsartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas 80/12,5 mg grupā tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās (14,9/11,3 mmHg) nekā 12,5 mg hidrohlortiazīda (5,2/2,9 mmHg) un 25 mg hidrohlortiazīda (6,8/5,7 mmHg) grupā. Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS <90 mmHg vai pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/hidrohlortiazīdu 80/12,5 mg (60%) nekā pret 12,5 mg hidrohlortiazīda (25%) un 25 mg hidrohlortiazīda (27%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā klīniskā pētījumā ar aktīvu kontroli, kurā piedalījās pacienti, kam asinsspiediens netika pietiekami kontrolēts ar 80 mg valsartāna, valsartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas 80/12,5 mg grupā tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās (9,8/8,2 mmHg) nekā 80 mg valsartāna (3,9/5,1 mmHg) un 160 mg valsartāna (6,5/6,2 mmHg) grupā. Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS <90 mmHg vai pazemināšanās par 10 mmHg) pret valsartānu/ hidrohlortiazīdu 80/12,5 mg (51%) nekā pret 80 mg valsartāna (36%) un 160 mg valsartāna (37%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā ar faktoriāla plānojumu, kurā dažādas valsartāna/hidrohlortiazīda devu kombinācijas salīdzinātas ar atbilstošām to sastāvdaļām, valsartāna/hidrohlortiazīda 80/12,5 mg grupā tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās (16,5/11,8 mmHg) nekā placebo grupā (1,9/4,1 mmHg) vai 12,5 mg hidrohlortiazīda grupā (7,3/7,2 mmHg) un 80 mg valsartāna grupā (8,8/8,6 mmHg). Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS <90 mmHg vai pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/hidrohlortiazīdu 80/12,5 mg (64%) nekā pret placebo (29%) un hidrohlortiazīdu (41%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā klīniskā pētījumā ar aktīvu kontroli, kurā piedalījās pacienti, kam asinsspiediens netika pietiekami kontrolēts ar 12,5 mg hidrohlortiazīda, valsartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas 160/12,5 mg grupā tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās (12,4/7,5 mmHg) nekā 25 mg hidrohlortiazīda (5,6/2,1 mmHg) grupā. Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (AS <140/90 mmHg vai SAS pazemināšanās par  $\geq 20$  mmHg, vai DAS pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/hidrohlortiazīdu 160/12,5 mmHg (50%) nekā pret 25 mg hidrohlortiazīda (25%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā klīniskā pētījumā ar aktīvu kontroli, kurā piedalījās pacienti, kam asinsspiediens netika pietiekami kontrolēts ar 160 mg valsartāna, gan valsartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas 160/25 mg grupā (14,6/11,9 mmHg), gan valsartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas 160/12,5 mg grupā (12,4/10,4 mmHg) tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās nekā 160 mg valsartāna (8,7/8,8 mmHg) grupā. AS pazeminājuma starpība starp 160/25 mg un 160/12,5 mg devu grupām arī bija statistiski nozīmīga. Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS <90 mmHg vai pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/hidrohlortiazīdu 160/25 mmHg (68%) un 160/12,5 mmHg (62%) nekā pret 160 mg valsartāna (49%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā ar faktoriāla plānojumu, kurā dažādas valsartāna/hidrohlortiazīda devu kombinācijas salīdzinātas ar atbilstošām to sastāvdaļām, valsartāna/ hidrohlortiazīda 160/12,5 mg kombinācijas (17,8/13,5 mmHg) un 160/25 mg kombinācijas

(22,5/15,3 mmHg) grupā tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās nekā placebo grupā (1,9/4,1 mmHg) un atbilstošās monoterapijas grupās, t.i., 12,5 mg hidrohlortiazīda (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hidrohlortiazīda (12,7/9,3 mmHg) un 160 mg valsartāna (12,1/9,4 mmHg) grupā.

Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS <90 mmHg vai pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/hidrohlortiazīdu 160/25 mg (81%) un valsartānu/hidrohlortiazīdu 160/12,5 mg (76%) nekā pret placebo (29%) un atbilstošo monoterapiju, t.i., 12,5 mg hidrohlortiazīda (41%), 25 mg hidrohlortiazīda (54%) un 160 mg valsartāna (59%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā klīniskā pētījumā ar aktīvu kontroli, kurā piedalījās pacienti, kam asinsspiediens netika pietiekami kontrolēts ar 12,5 mg hidrohlortiazīda, valsartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas 160/12,5 mg grupā tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās (12,4/7,5 mmHg) nekā 25 mg hidrohlortiazīda (5,6/2,1 mmHg) grupā. Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (AS <140/90 mmHg vai SAS pazemināšanās par  $\geq 20$  mmHg, vai DAS pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/hidrohlortiazīdu 160/12,5 mmHg (50%) nekā pret 25 mg hidrohlortiazīda (25%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā klīniskā pētījumā ar aktīvu kontroli, kurā piedalījās pacienti, kam asinsspiediens netika pietiekami kontrolēts ar 160 mg valsartāna, gan valsartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas 160/25 mg grupā (14,6/11,9 mmHg), gan valsartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas 160/12,5 mg grupā (12,4/10,4 mmHg) tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās nekā 160 mg valsartāna (8,7/8,8 mmHg) grupā. AS pazeminājuma starpība starp 160/25 mg un 160/12,5 mg devu grupām arī bija statistiski nozīmīga. Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS <90 mmHg vai pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/hidrohlortiazīdu 160/25 mmHg (68%) un 160/12,5 mmHg (62%) nekā pret 160 mg valsartāna (49%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā ar faktoriāla plānojumu, kurā dažādas valsartāna/hidrohlortiazīda devu kombinācijas salīdzinātas ar atbilstošām to sastāvdaļām, valsartāna/ hidrohlortiazīda 160/12,5 mg kombinācijas (17,8/13,5 mmHg) un 160/25 mg kombinācijas (22,5/15,3 mmHg) grupā tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās nekā placebo grupā (1,9/4,1 mmHg) un atbilstošās monoterapijas grupās, t.i., 12,5 mg hidrohlortiazīda (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hidrohlortiazīda (12,7/9,3 mmHg) un 160 mg valsartāna (12,1/9,4 mmHg) grupā.

Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS <90 mmHg vai pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/hidrohlortiazīdu 160/25 mg (81%) un valsartānu/hidrohlortiazīdu 160/12,5 mg (76%) nekā pret placebo (29%) un atbilstošo monoterapiju, t.i., 12,5 mg hidrohlortiazīda (41%), 25 mg hidrohlortiazīda (54%) un 160 mg valsartāna (59%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā klīniskā pētījumā ar aktīvu kontroli, kurā piedalījās pacienti, kam asinsspiediens netika adekvāti kontrolēts ar 320 mg valsartāna, gan valsartāna/ hidrohlortiazīda 320/25 mg grupā (15,4/10,4 mmHg), gan valsartāna/ hidrohlortiazīda 320/12,5 mmHg grupā (13,6/9,7 mmHg) tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās nekā 320 mg valsartāna grupā (6,1/5,8 mmHg).

Sistoliskā AS pazeminājuma starpība starp 320/25 mg un 320/12,5 mg devu grupām arī bija statistiski nozīmīga. Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS <90 mmHg vai pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/hidrohlortiazīdu 320/25 mg (75%) un 320/12,5 mg (69%) nekā pret 320 mg valsartāna (53%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā ar faktoriāla plānojumu, kurā dažādas valsartāna/hidrohlortiazīda devu kombinācijas salīdzinātas ar atbilstošām to sastāvdaļām, valsartāna/ hidrohlortiazīda 320/12,5 mg kombinācijas (21,7/15,0 mmHg) un 320/25 mg kombinācijas (24,7/16,6 mmHg) grupā tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās nekā placebo grupā (7,0/5,9 mmHg) un atbilstošās monoterapijas grupās, t.i., 12,5 mg hidrohlortiazīda (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hidrohlortiazīda (14,5/10,8 mmHg) un 320 mg valsartāna (13,7/11,3 mmHg) grupā. Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS <90 mmHg

vai pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/ hidrohlortiazīdu 320/25 mg (85%) un 320/12,5 mg (83%) nekā pret placebo 45%) un atbilstošo monoterapiju, t.i., 12,5 mg hidrohlortiazīda (60%), 25 mg hidrohlortiazīda (66%) un 320 mg valsartāna (69%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā klīniskā pētījumā ar aktīvu kontroli, kurā piedalījās pacienti, kam asinsspiediens netika adekvāti kontrolēts ar 320 mg valsartāna, gan valsartāna/ hidrohlortiazīda 320/25 mg grupā (15,4/10,4 mmHg), gan valsartāna/ hidrohlortiazīda 320/12,5 mmHg grupā (13,6/9,7 mmHg) tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās nekā 320 mg valsartāna grupā (6,1/5,8 mmHg). Sistoliskā AS pazeminājuma starpība starp 320/25 mg un 320/12,5 mg devu grupām arī bija statistiski nozīmīga. Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS  $< 90$  mmHg vai pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/hidrohlortiazīdu 320/25 mg (75%) un 320/12,5 mg (69%) nekā pret 320 mg valsartāna (53%).

Dubulti maskētā, nejaušinātā, ar placebo kontrolētā klīniskā pētījumā ar faktoriāla plānojumu, kurā dažādas valsartāna/hidrohlortiazīda devu kombinācijas salīdzinātas ar atbilstošām to sastāvdaļām, valsartāna/ hidrohlortiazīda 320/12,5 mg kombinācijas (21,7/15,0 mmHg) un 320/25 mg kombinācijas (24,7/16,6 mmHg) grupā tika novērota nozīmīgi lielāka vidējā sistoliskā/diastoliskā AS pazemināšanās nekā placebo grupā (7,0/5,9 mmHg) un atbilstošās monoterapijas grupās, t.i., 12,5 mg hidrohlortiazīda (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hidrohlortiazīda (14,5/10,8 mmHg) un 320 mg valsartāna (13,7/11,3 mmHg) grupā. Bez tam nozīmīgi lielāka daļa pacientu reaģēja (diastoliskais AS  $< 90$  mmHg vai pazemināšanās par  $\geq 10$  mmHg) pret valsartānu/ hidrohlortiazīdu 320/25 mg (85%) un 320/12,5 mg (83%) nekā pret placebo 45%) un atbilstošo monoterapiju, t.i., 12,5 mg hidrohlortiazīda (60%), 25 mg hidrohlortiazīda (66%) un 320 mg valsartāna (69%).

Kontrolētos klīniskos pētījumos par valsartānu + hidrohlortiazīdu kālija līmenis serumā pazeminājies korelācijā ar lietoto devu. Pacientiem, kas lietoja 25 mg hidrohlortiazīda, kālija līmenis serumā pazeminājās daudz biežāk nekā pacientiem, kas saņēma 12,5 mg hidrohlortiazīda. Kontrolētos klīniskos pētījumos par valsartānu / hidrohlortiazīdu hidrohlortiazīda kālija līmeni pazeminošo ietekmi mazināja kālijsaudzējošā valsartāna ietekme.

Pašlaik nav zināma labvēlīgā ietekme uz kardiovaskulāro mirstību un saslimstību, kāda ir valsartāna lietošanai kombinācijā ar hidrohlortiazīdu.

Epidemioloģiskos pētījumos ir pierādīts, ka ilgstoša terapija ar hidrohlortiazīdu mazina kardiovaskulārās mirstības un saslimstības risku.

### Valsartāns

Valsartāns ir efektīvs, lietojot iekšķīgi, spēcīgs un specifisks angiotensīna II (*Ang II*) receptoru antagonists. Tas darbojas selektīvi uz  $AT_1$  receptoru apakštipu, kas ir atbildīgs par zināmo angiotensīna II darbību. Paaugstināts angiotensīna II līmenis plazmā, kas rodas, bloķējot  $AT_1$  receptorus ar valsartānu, var stimulēt nebloķētos  $AT_2$  receptorus, kas līdzsvaro  $AT_1$  receptoru darbību. Valsartānam nav daļējas  $AT_1$  receptoru agonista iedarbības un tam ir daudz lielāka afinitāte (apmēram 20 000 reizes) pret  $AT_1$  nekā pret  $AT_2$  receptoriem. Nav zināms, ka valsartāns saistītu vai bloķētu sirds-asinsvadu regulācijai svarīgos citus hormonu receptorus vai jonu kanālus.

Valsartāns neinhibē AKE (pazīstams arī kā kināze II), kas konvertē angiotensīnu I par angiotensīnu II, kā arī sašķeļ bradikinīnu. Tā kā nav iedarbības uz AKE, nav arī bradikinīna potenciēšanas vai P substances uzkrāšanās, tāpēc maz ticams, ka angiotensīna II antagonistu iedarbība var izraisīt klepu. Klīniskos pētījumos, kur tika salīdzināts valsartāns un AKE inhibitori, sausa klepus biežums pacientiem, kuri lietoja valsartānu, bija būtiski zemāks ( $p < 0,05$ ) nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar AKE inhibitoriem (attiecīgi 2,6% pret 7,9%). Klīniskā pētījumā pacientiem, kuriem, lietojot AKE inhibitorus, anamnēzē bija sauss klepus, to konstatēja 19,5% valsartāna grupas pacientu un 19,0% pacientu, kuri saņēma tiazīdu grupas diurētikas, salīdzinājumā ar 68,5% pacientu, kuri saņēma AKE inhibitorus ( $p < 0,05$ ).

Lietojot valsartānu hipertensijas pacientiem, konstatēta asinsspiediena pazemināšanās, neietekmējot pulsa biežumu. Vairumam pacientu pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas hipotensīvās iedarbības sākumu var novērot pēc 2 stundām, maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek panākta 4-6 stundu laikā. Hipotensīvais efekts saglabājas 24 stundas. Lietojot atkārtotas devas, maksimālā asinsspiediena pazemināšanās visu devu gadījumā parasti tiek panākta 2-4 nedēļās un saglabājas ilgstošas terapijas laikā. Kombinējot ar hidrohlortiazīdu, papildus var panākt būtisku asinsspiediena pazemināšanos.

Pēkšņa valsartāna lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar hipertensijas “rikošeta fenomenu” vai citām nevēlamām klīniskām blakusparādībām.

Hipertensijas pacientiem ar 2. tipa diabētu un mikroalbuminūriju valsartānam tika pierādīta albumīna izdalīšanās urīnā. *MARVAL* (mikroalbuminūrijas samazināšanās, izmantojot valsartānu) pētījumā tika novērtēta albumīna izdalīšanās ar urīnu (UAE), izmantojot valsartānu (80-160 mg/vienu reizi dienā) salīdzinot ar amlodipīnu (5-10 mg/vienu reizi dienā), 332 otrā tipa diabēta pacientiem (vidējais vecums: 58 gadi; 265 vīrieši) ar mikroalbuminūriju (valsartāns: 58 µg/min; amlodipīns: 55,4 µg/min), normālu vai augstu asinsspiedienu un saglabātu nieru funkciju (asins kreatinīns <120 µmol/l). 24 nedēļās, UAE (albumīna izdalīšanās ar urīnu) samazinājās ( $p<0,001$ ) par 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 līdz -19,1), izmantojot valsartānu un apmēram par 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 līdz 14,9), izmantojot amlodipīnu, lai gan asinsspiediena samazināšanās bija līdzīga abās grupās. Diovan proteīnūrijas samazināšanas pētījumā (DROP) tika veikti turpmāki valsartāna efektivitātes pētījumi UAE samazināšanā 391 hipertensīviem pacientiem (asinsspiediens=150/88 mmHg) ar 2. tipa diabētu, albuminūriju (vidēji=102 µg/min; 20-700 µg/min) un saglabātu nieru funkciju (vidējais seruma kreatinīns = 80 µmol/l). Pacienti tika randomizēti vienas no 3 valsartāna devu izmantošanai (160, 320 un 640 mg/vienu reizi dienā) un ārstēti 30 nedēļas. Pētījuma mērķis bija noteikt optimālo valsartāna devu UAE samazināšanai hipertensīviem 2. tipa diabēta pacientiem. 30. nedēļā tika konstatēts būtisks UAE procentuālais samazinājums par 36%, salīdzinot ar sākumstāvokli, izmantojot valsartāna devu 160 mg (95%CI: 22 līdz 47%), un par 44%, izmantojot valsartāna devu 320 mg (95%CI: 31 līdz 54%). Tika konstatēts, ka valsartāna deva 160-320 mg izraisa klīniski nozīmīgu UAE samazināšanos hipertensīviem 2. tipa diabēta pacientiem.

### Hidrohlortiazīds

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu darbības vieta galvenokārt ir nieru distālais izlocītais kanāliņš. Pierādīts, ka primārā tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu piesaistīšanās vieta ir augstas afinitātes receptors nieru garozā un ka distālā izlocītā kanāliņā tiek nomākts NaCl transports. Tiazīdu darbības mehānisma pamatā ir  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  simporta inhibēšana, iespējams, konkurējot par  $\text{Cl}^-$  saistīšanās centru un tā ietekmējot elektrolītu reabsorbcijas mehānismu – tieši pastiprinot nātrija un hlorīda izvadīšanu aptuveni vienādā daudzumā un netieši ar šo diurētisko iedarbību mazinot plazmas tilpumu, kas pastiprina renīna aktivitāti plazmā, aldosterona sekrēciju un kālija izvadīšanu ar urīnu un pazemina kālija līmeni serumā. Renīna un aldosterona saistību pastarpina angiotensīns II, tādēļ, lietojot kopā ar valsartānu, kālija līmeņa pazemināšanās serumā ir mazāk izteikta nekā hidrohlortiazīda monoterapijas gadījumā.

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

### Valsartāns/hidrohlortiazīds

Lietojot kopā ar valsartānu, hidrohlortiazīda sistēmiskā pieejamība mazinās par aptuveni 30%. Lietošana vienlaikus ar hidrohlortiazīdu valsartāna kinētiku izteikti neietekmē. Šai novērotajai mijiedarbībai nav ietekmes uz kombinētu valsartāna un hidrohlortiazīda lietošanu, jo kontrolētos klīniskos pētījumos kombinācijai pierādīta skaidra antihipertensīva iedarbība, kas ir lielāka par atsevišķo aktīvo vielu monoterapijas un par placebo iedarbību.

### Valsartāns

#### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas viena paša valsartāna lietošanas, maksimālā valsartāna plazmas koncentrācija tiek sasniegta 2-4 stundās. Vidējā aritmētiskā absolūtā biopieejamība ir 23%. Pārtika samazina valsartāna plazmas koncentrācijas zemlīknes laukumu (AUC) par apmēram 40% un maksimālo plazmas

koncentrāciju ( $C_{\max}$ ) par apmēram 50%, kaut arī apmēram 8 h pēc lietošanas valsartāna plazmas koncentrācijas ir līdzīgas grupās, kas lietoja valsartānu tukšā dūšā un ēšanas laikā. Tomēr šī AUC samazināšanās nav saistīta ar klīniski nozīmīgu terapeitiskā efekta samazināšanos, tāpēc valsartānu var lietot gan tukšā dūšā, gan arī ēšanas laikā.

#### *Izkliede*

Valsartāna statistiskais izkļiedes tilpums pēc intravenozas ievadīšanas ir apmēram 17 litri, kas liecina, ka valsartāns audos plaši neizkļiedējas. Valsartāns izteikti saistās ar seruma olbaltumiem (94–97%), galvenokārt seruma albumīnu.

#### *Biotransformācija*

Valsartāns netiek biotransformēts lielā apjomā, jo tikai aptuveni 20% devas konstatēti metabolītu veidā. Hidroksimetabolīts konstatēts plazmā, zemā koncentrācijā (mazāk kā 10% no valsartāna AUC). Šis metabolīts ir farmakoloģiski neaktīvs.

#### *Izvadīšana*

Valsartānam novēro multieksponeciālu sabrukšanas kinētiku ( $t_{1/2\alpha} < 1$  stundu un  $t_{1/2\beta}$  apmēram 9 stundas). Valsartāns tiek eliminēts galvenokārt izdaloties izkārnījumos (aptuveni 83% devas) un urīnā (aptuveni 13% devas), galvenokārt nemainītu zāļu veidā. Pēc intravenozas ievades valsartāna plazmas klīrenss ir aptuveni 2 l/h, un tā nieru klīrenss ir 0,62 l/h (aptuveni 30% no kopējā klīrensa). Valsartāna sadalīšanās pusperiods ir 6 stundas.

#### Hidrohlortiazīds

##### *Absorbcija*

Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīds uzsūcas strauji ( $t_{\max}$  ir aptuveni 2 h), un absorbcija no suspensijām un tabletēm ir līdzīga. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 60-80%. Ziņots, ka lietošana ēšanas laikā gan palielina, gan samazina hidrohlortiazīda sistēmisko pieejamību, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Šī ietekme ir vāja, un tai ir maza klīniskā nozīme. Vidējā AUC palielināšanās ir lineāra un terapeitiskā intervālā – proporcionāla devai. Pēc atkārtotas lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, tas akumulējas minimāli.

#### *Izkliede*

Izkļiedes un eliminācijas kinētiku vispārēji raksturota ar biekspotenciālas sabrukšanas kinētiku.

Šķietamais izkļiedes tilpums ir 4-8 l/kg.

Asinīs esošais hidrohlortiazīds ir piesaistījies pie seruma proteīniem (40-70%), galvenokārt seruma albumīna. Hidrohlortiazīds uzkrājas arī eritrocītos, turklāt līmenī, kas ir aptuveni 1,8 reizes augstāks par tā līmeni plazmā.

#### *Eliminācija*

>95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā. Terminālais eliminācijas pusperiods ir 6-15 h.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

Dažiem gados vecākiem pacientiem pēc valsartāna lietošanas novērota nedaudz spēcīgāka sistēmiskā iedarbība, salīdzinot ar jauniem cilvēkiem, taču tam nav klīniski būtiskas nozīmes.

Ierobežoti dati liecina, ka hidrohlortiazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Lietojot ieteicamo Diovan Comp devu, pacientiem ar kreatinīna klīrensu 30-70 ml/min devas korekcija nav nepieciešama.

Nav datu par Diovan Comp darbību pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min), kā arī pacientiem, kam tiek veikta dialīze. Valsartāns intensīvi piesaistās pie

plazmas proteīniem un netiek izvadīts dialīzes laikā, bet tās laikā tiek panākts hidrohlortiazīda klīrenss.

Hidrohlortiazīda renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā. Kā sagaidāms savienojumam, kas tiek izvadīts gandrīz tikai caur nierēm, nieru darbībai ir izteikta ietekme uz hidrohlortiazīda kinētiku (skatīt apakšpunktu 4.3).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Farmakokinētikas pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar vieglu (n=6) vai mērenu (n=5) aknu disfunkciju, valsartāna kopējā iedarbība palielinājās aptuveni 2 reizes, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem.

Nav datu par valsartāna lietošanu pacientiem ar smagu aknu disfunkciju (skatīt apakšpunktu 4.3).

Aknu slimības nozīmīgi neietekmē hidrohlortiazīda farmakokinētiku.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Iespējamā valsartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas toksicitāte pēc iekšķīgas lietošanas noskaidrota žurkām un mērķķiem pētījumos, kas bija līdz sešus mēnešus ilgi. Netika atklātas parādības, kas varētu izslēgt terapeitisku devu lietošanu cilvēkam.

Kombinācijas radītās pārmaiņas hroniskās toksicitātes pētījumos visticamāk izraisīja valsartāns. Toksikoloģiskie mērķa orgāni bija nierēs, un reakcija daudz izteiktāka bija mērķķiem, nevis žurkām. Kombinācija izraisīja nieru bojājumus (nefropātiju ar kanāliņu bazofīliju, urīnvielas un kreatinīna līmeņa paaugstināšanos plazmā, kālija līmeņa paaugstināšanos serumā, urīna tilpuma palielināšanos un elektrolītu koncentrācijas palielināšanos urīnā, lietojot 30 mg/kg/dienā valsartāna + 9 mg/kg/dienā hidrohlortiazīda devu žurkām un 10 + 2 mg/kg/dienā devu mērķķiem), iespējams, nieru hemodinamikas pārmaiņu dēļ. Šīs devas žurkām ir 0,9 un 3,5 reizes lielākas par atbilstoši valsartāna un hidrohlortiazīda maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose*, MRHD), rēķinot pēc mg/m<sup>2</sup>. (Aprēķinos pieņemtā iekšķīgā deva ir 320 mg dienā valsartāna kombinācijā ar 25 mg dienā hidrohlortiazīda, bet pacienta ķermeņa masa – 60 kg.)

Lielas valsartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas devas izraisīja eritrocītu raksturlielumu mazināšanos (eritrocītu skaits, hemoglobīna līmenis, hematokrīts, lietojot 100 + 31 mg/kg/dienā devu žurkām un 30 + 9 mg/kg/dienā devu mērķķiem). Šīs devas žurkām ir 3,0 un 12 reizes lielākas par atbilstoši valsartāna un hidrohlortiazīda maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD), rēķinot pēc mg/m<sup>2</sup>. Šīs devas mērķķiem ir 0,9 un 3,5 reizes lielākas par atbilstoši valsartāna un hidrohlortiazīda maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD), rēķinot pēc mg/m<sup>2</sup>. (Aprēķinos pieņemtā iekšķīgā deva ir 320 mg/dienā valsartāna kombinācijā ar 25 mg/dienā hidrohlortiazīda, bet pacienta ķermeņa masa – 60 kg.)

Mērķķiem tika novēroti kuņģa gļotādas bojājumi (sākot ar 30 + 9 mg/kg/dienā devu). Kombinācija nierēs izraisīja arī aferento arteriolu hiperplāziju (lietojot 600 + 188 mg/kg/dienā devu žurkām un 30 + 9 mg/kg/dienā devu mērķķiem). Šīs devas mērķķiem ir 0,9 un 3,5 reizes lielākas par atbilstoši valsartāna un hidrohlortiazīda maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD), rēķinot pēc mg/m<sup>2</sup>. Šīs devas žurkām ir 18 un 73 reizes lielākas par atbilstoši valsartāna un hidrohlortiazīda maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MRHD), rēķinot pēc mg/m<sup>2</sup>. (Aprēķinos pieņemtā iekšķīgā deva ir 320 mg dienā valsartāna kombinācijā ar 25 mg dienā hidrohlortiazīda, bet pacienta ķermeņa masa – 60 kg.)

Augstāk minēto ietekmi, acīmredzot, izraisa lielu valsartāna devu farmakoloģiskā iedarbība (angiotensīna II ierosinātas renīna izdalīšanās inhibīcijas blokāde, stimulējot renīnu sintezējošās šūnas), un šāda ietekme ir arī AKE inhibitoriem. Šķiet, ka šiem atklājumiem nav nozīmes terapeitisku valsartāna devu lietošanā cilvēkiem.

Netika pārbaudīta valsartāna un hidrohlortiazīda kombinācijas mutagenitāte, ietekme uz hromosomu pārrāvumiem vai kancerogenitāti, jo nav pierādījumu par abu šo savienojumu mijiedarbību. Taču šie

izmeklējumi veikti atsevišķi valsartānam un hidrohlortiazīdam, un tajos nav gūti pierādījumi par mutagenitāti, hromosomu pārrāvumiem vai kancerogenitāti.

Žurkām, lietojot maternālo toksisko devu (600 mg/kg/dienā) grūtniecības pēdējā trimestra un laktācijas periodā, pēcnācējiem tika konstatēta nedaudz samazināta dzīvildze, mazāks svara pieaugums un neliela attīstības aizkavēšanās (vēlāka ausu gliemežnīcu un ārējā dzirdes kanāla atvēršanās) (skatīt apakšpunktu 4.6). Šīs žurkām izmantotās devas (600 mg/kg/dienā) apmēram 18 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz  $\text{mg/m}^2$  (aprēķinos izmanto iekšķīgi lietojamo devu 320 mg/dienā, pacientam ar ķermeņa masu 60 kg). Līdzīgi novērojumi veikti pētījumos ar valsartānu/hidrohlortiazīdu žurkām un trušiem. Embrionālās un augļa attīstības (II segmenta) pētījumos ar valsartānu/hidrohlortiazīdu žurkām un trušiem netika gūti pierādījumi par teratogenitāti; taču bija novērojama fetotoksiska ietekme, kas saistīta ar toksisku ietekmi uz māti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

[Aizpildīt nacionāli]

### **6.2 Nesaderība**

[Aizpildīt nacionāli]

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

[Aizpildīt nacionāli]

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

[Aizpildīt nacionāli]

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

[Aizpildīt nacionāli]

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

[Skatīt Pielikumu I - Aizpildīt nacionāli]

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

[Aizpildīt nacionāli]

## **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

[Aizpildīt nacionāli]

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

[Aizpildīt nacionāli]

**MARKĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 320 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 320 mg/25 mg apvalkotās tabletes

*Valsartan/hydrochlorothiazide*

#### 2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena apvalkotā tablete satur 80 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.  
Viena apvalkotā tablete satur 160 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.  
Viena apvalkotā tablete satur 160 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.  
Viena apvalkotā tablete satur 320 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.  
Viena apvalkotā tablete satur 320 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

[Aizpildīt nacionāli]

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

[Aizpildīt nacionāli]

#### 5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI</b> |
|-----------------------------------------|

[Aizpildīt nacionāli]

|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

[Skatīt Pielikumu I - Aizpildīt nacionāli]

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)</b> |
|------------------------------------|

[Aizpildīt nacionāli]

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|---------------------------|

Sērija

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA</b> |
|---------------------------------|

[Aizpildīt nacionāli]

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU</b> |
|-------------------------------------|

[Aizpildīt nacionāli]

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ</b> |
|--------------------------------------|

[Aizpildīt nacionāli]

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES****BLISTERIS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 80 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 320 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Diovan Comp un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) 320 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*Valsartan/hydrochlorothiazide*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

[Skatīt Pielikumu I - Aizpildīt nacionāli]

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

[Aizpildīt nacionāli]

## **LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

**Diovan Comp** un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) **80 mg/12,5 mg** apvalkotās tabletes

**Diovan Comp** un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) **160 mg/12,5 mg** apvalkotās tabletes

**Diovan Comp** un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) **160 mg/25 mg** apvalkotās tabletes

**Diovan Comp** un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) **320 mg/12,5 mg** apvalkotās tabletes

**Diovan Comp** un citi nosaukumi (skatīt Pielikumu I) **320 mg/25 mg** apvalkotās tabletes

[Skatīt Pielikumu I - Aizpildīt nacionāli]

*Valsartan/hydrochlorothiazide*

### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

### Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Diovan Comp un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Diovan Comp lietošanas
3. Kā lietot Diovan Comp
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Diovan Comp
6. Sīkāka informācija

## 1. KAS IR DIOVAN COMP UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Diovan Comp apvalkotās tabletes satur divas aktīvās vielas – valsartānu un hidrohlortiazīdu. Abi šie savienojumi palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju).

- **Valsartāns** pieder zāļu grupai, kas pazīstama kā “angiotensīna II receptora antagonisti” un kas palīdz regulēt augstu asinsspiedienu. Angiotensīns II ir viela, kas veidojas organismā, tā izraisa asinsvadu sašaurināšanos, tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Valsartāns bloķē angiotensīna II darbību. Tā rezultātā asinsvadi paplašinās un asinsspiediens pazeminās.
- **Hidrohlortiazīds** pieder pie zāļu grupas, ko sauc par tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem (sauc arī par „urīndzenošām tabletēm”). Hidrohlortiazīds pastiprina urīna izdalīšanos, kas arī pazemina asinsspiedienu.

Diovan Comp lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, ja to nav iespējams pietiekami kontrolēt ar medikamentā ietilpstošām atsevišķām aktīvām vielām.

Augsts asinsspiediens palielina sirds un asinsvadu slodzi. Ja tā turpinās ilgstoši, tas var bojāt smadzeņu, sirds un nieru asinsvadus un beigties ar insultu, sirds mazspēju vai nieru mazspēju. Augsts asinsspiediens palielina sirdslēkmju risku. Jūsu asinsspiediena pazemināšana līdz normālam samazina šo traucējumu attīstīšanās risku.

## 2. PIRMS DIOVAN COMP LIETOŠANAS

### Nelietojiet Diovan Comp šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret valsartānu, hidrohlortiazīdu, sulfonamīdu atvasinājumiem (savienojumiem, kas ķīmiski līdzinās hidrohlortiazīdam) vai kādu citu Diovan

Comp sastāvdaļu.

- **pēc 3. grūtniecības mēneša** (Diovan Comp lietošana nav ieteicama arī grūtniecības sākumposmā – skatīt apakšpunktu „Grūtniecība un zīdīšanas periods”).
- ja Jums ir **smaga** aknu slimība.
- ja Jums ir **smaga** nieru slimība.
- ja Jūs nespējat urinēt.
- ja Jūs ārstē ar mākslīgās nieres palīdzību.
- ja kālija vai nātrija līmenis Jūsu asinīs ir zemāks nekā normāli vai, neraugoties uz ārstēšanu, kalcijs līmenis Jūsu asinīs ir augstāks nekā normāli.
- ja Jums ir podagra.

**Ja kāds no augstāk minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums, nelietojiet šīs zāles un pārrunājiet to ar savu ārstu.**

**Īpaša piesardzība, lietojot Diovan Comp, nepieciešama šādos gadījumos**

- ja Jūs lietojat kālijsaudzējošus līdzekļus, kāliju saturošus uztura bagātinātājus, kāliju saturošus sāls aizstājējus vai citas zāles, kas palielina kālija daudzumu Jūsu asinīs, piemēram, heparīnu. Ārstam var būt regulāri jāpārbauda kālija daudzums Jūsu asinīs.
- ja Jums ir zems kālija līmenis asinīs.
- ja Jums ir caureja vai smaga vemšana.
- ja Jūs lietojat lielas diurētisko (urīndzenošo) līdzekļu devas.
- ja Jums ir smaga sirds slimība.
- ja Jums ir nieru artēriju stenoze.
- ja nesen Jums transplantēta jauna niere.
- ja Jūs ciešat no hiperaldosteronisma. Tā ir slimība, kad virsnieru dziedzeris izdala pārāk daudz hormonu aldosteronu. Ja tas attiecas uz Jums, Diovan Comp lietošana nav ieteicama.
- ja Jums ir aknu vai nieru slimība.
- ja Jums ir drudzis, izsitumi un locītavu sāpes, kas var būt sistēmiskās sarkanās vilkēdes (SSV, tā ir autoimūna slimība) pazīmes.
- ja Jums ir cukura diabēts, podagra, augsts holesterīna vai taukvielu līmenis asinīs.
- ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija, lietojot citus šīs asinsspiedienu pazeminošo zāļu grupas līdzekļus (angiotensīna II receptora antagonistus), vai ja Jums ir alerģija vai astma.
- tas var izraisīt pastiprinātu ādas jutību pret saules iedarbību.

Diovan Comp lietošana bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam) nav ieteicama.

Jums jāpastāsta ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Diovan Comp lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumposmā, bet to nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt apakšpunktu par grūtniecību).

### **Citu zāļu lietošana**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Ja Diovan Comp tiek lietots kopā ar noteiktām citām zālēm, tas var ietekmēt ārstēšanas efektu. Varētu būt nepieciešams mainīt zāļu devu, ievērot citus brīdinājumus vai dažos gadījumos pārtraukt kādu zāļu lietošanu. Tas īpaši attiecas uz šādām zālēm:

- litiju, kas ir zāles dažu psihisku slimību ārstēšanai;
- zālēm, kas ietekmē vai kuru darbību var ietekmēt kālija līmenis asinīs, piemēram, digoksīnu, zālēm sirdsdarbības ritma kontrolēšanai, dažiem antipsihotiskiem līdzekļiem;
- zālēm, kas var palielināt kālija daudzumu asinīs, piemēram, kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem, kālijsaudzējošiem līdzekļiem, heparīnu;

- zālēm, kas var samazināt kālija daudzumu asinīs, piemēram, kortikosteroīdiem, dažiem caurejas līdzekļiem;
- diurētiskiem (urīndzenošiem) līdzekļiem, zālēm podagras ārstēšanai, piemēram, alopurinolu, terapeitiskiem D vitamīna un kalcija preparātiem, zālēm cukura diabēta ārstēšanai (iekšķīgi lietojamiem līdzekļiem un insulīna preparātiem);
- citām zālēm asinsspiediena pazemināšanai, piemēram, beta blokatoriem vai metildopu, vai zālēm, kas sašaurina asinsvadus vai stimulē sirdsdarbību, piemēram, noradrenalīnu vai adrenalīnu;
- zālēm cukura līmeņa paaugstināšanai asinīs, piemēram, diazoksīdu;
- zālēm vēža ārstēšanai, piemēram, metotreksātu vai ciklofosfamīdu;
- pretsāpju līdzekļiem;
- zālēm artrīta ārstēšanai;
- miorelaksantiem, piemēram, tubokurārīnu;
- antiholīnērgiskiem līdzekļiem, piemēram, atropīnu vai biperidēnu;
- amantadīnu (zālēm gripas profilaksei);
- kolestiramīnu un kolestipolu (zālēm paaugstināta taukvielu līmeņa ārstēšanai asinīs);
- ciklosporīnu, zālēm, ko lieto orgānu transplantācijas gadījumā, lai novērstu orgāna atgrūšanu;
- dažiem antibiotiskiem līdzekļiem (tetraciklīniem), anestēzijas līdzekļiem un sedatīviem līdzekļiem;
- karbamazepīnu, zālēm krampju ārstēšanai.

### **Diovan Comp lietošana kopā ar uzturu**

Diovan Comp var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.

Izvairieties no alkohola lietošanas pirms esat konsultējušies ar savu ārstu. Alkoholiski dzērieni var izraisīt pastiprinātu asinsspiediena pazemināšanos un/vai palielināt reiboņa vai ģībšanas risku.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

#### **• Jums jāpastāsta savam ārstam, ja esat (vai varētu būt) grūtniece.**

Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Diovan Comp lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai arī tiklīdz Jūs uzzināsit par iestājušos grūtniecību, un rekomendēs Diovan Comp vietā lietot citas zāles. Diovan Comp nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā, un to nedrīkst lietot pēc grūtniecības 3. mēneša, jo, lietojot pēc trešā grūtniecības mēneša, tas var ievērojami kaitēt bērnam.

#### **• Ja Jūs zīdāt bērnu, vai plānojat sākt bērna zīdīšanu, informējiet par to ārstu.**

Diovan Comp nav ieteicams lietot zīdīšanas laikā un, ja vēlaties zīdīt bērnu, ārsts var izvēlēties citu ārstēšanu, īpaši ja bērns ir tikko piedzimis vai dzimis priekšlaicīgi.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pirms vadāt satiksmes līdzekli, lietojot instrumentus vai strādājat ar mehānismiem vai veicat citu darbu, kur nepieciešama koncentrēšanās, pārliedieties, kā Diovan Comp iedarbība Jūs ietekmē. Līdzīgi daudzām citām zālēm, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanā, Diovan Comp dažos gadījumos var izraisīt reiboni un ietekmēt koncentrēšanās spēju.

### **Svarīga informācija par kādu no Diovan Comp sastāvdaļām**

[Aizpildīt nacionāli]

## **3. KĀ LIETOT DIOVAN COMP**

Vienmēr lietojiet Diovan Comp tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Tas palīdzēs Jums gūt labāko rezultātu un samazināt blakusparādību risku. Neskaitītu gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Pacienti, kuriem ir augsts asinsspiediens, bieži neievēro tā simptomus. Daudzi var justies pavisam normāli. Tādēļ ļoti svarīgas ir regulāras Jūsu ārsta konsultācijas, pat ja Jūs jūtaties labi.

Ārsts Jums pateiks, cik daudz Diovan Comp tablešu jālieto. Atkarībā no Jūsu reakcijas pret ārstēšanu ārsts var ieteikt Jums lielāku vai mazāku devu.

- Parastā Diovan Comp deva ir viena tablete dienā.
- Nemainiet devu un nepārtrauciet lietot tabletes, to nepārrunājot ar savu ārstu.
- Šīs zāles jālieto vienā laikā katru dienu, parasti no rīta.
- Diovan Comp var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās.
- Norijiet tableti, uzdzerot glāzi ūdens.

#### **Ja esat lietojis Diovan Comp vairāk nekā noteikts**

Ja Jūs izjūtat smagu reiboni un/vai ģīboni, apgulieties un informējiet savu ārstu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat nejauši ieņēmis vairāk Diovan tabletes nekā noteikts, sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai klīniku.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Diovan Comp**

Ja atceraties par aizmirsto devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks lietot nākamo devu, nelietojiet izlaisto devu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja Jūs pārtraucat lietot Diovan Comp**

Diovan Comp lietošanas pārtraukšana var izraisīt Jūsu paaugstināta asinsspiediena pasliktināšanos. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien Jūsu ārsts to nav norādījis.

**Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.**

## **4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Tāpat kā citas zāles, Diovan Comp var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šīm blakusparādībām var būt noteikt biežums, kas definēts šādi:

- ļoti bieži: attīstās mazāk kā 1 pacientam no katriem 10 pacientiem
- bieži: attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 100 pacientiem
- retāk: attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 1 000 pacientiem
- reti: attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 10 000 pacientiem
- ļoti reti: attīstās mazāk kā 1 pacientam no katriem 10 000 pacientiem
- nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

**Dažas blakusparādības var būt nopietnas, un to gadījumā nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība:**

Jums nekavējoties jāapmeklē ārsts, ja rodas asinsvadu tūskas simptomi, t.i.:

- sejas, mēles vai rīkles tūska
- apgrūtināta rīšana
- nātrene un apgrūtināta elpošana

**Citas blakusparādības ir:**

*Retāk*

- klepus
- zems asinsspiediens

- neskaidra sajūta galvā
- dehidratācija (ar šādiem simptomiem – slāpes, sausa mute un mēle, reta urinēšana, tumšs urīns, sausa āda)
- muskuļu sāpes
- nogurums
- tirpšana vai nejutība
- redzes miglošanās
- džinkstēšana (piemēram, svilpšana, dūkšana) ausīs

#### *Ļoti reti*

- reibonis
- caureja
- locītavu sāpes

#### *Nav zināmi*

- apgrūtināta elpošana
- ievērojami mazināta urīna izdalīšanās
- zems nātrija līmenis asinīs (dažkārt ar sliktu dūšu, nogurumu, apjukumu, savārgumu, krampjiem)
- zems kālija līmenis asinīs (dažkārt ar muskuļu vājumu, muskuļu spazmām, patoloģisku sirdsdarbības ritmu)
- mazs balto asins šūnu daudzums asinīs (ar šādiem simptomi – drudzis, ādas infekcijas, rīkles iekaisums vai infekcijas izraisītas čūlas mutes dobumā, vājums)
- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (kas smagos gadījumos var izraisīt dzeltenu ādas un acu krāsu)
- paaugstināts atlieku slāpekļa un kreatinīna līmenis asinīs (kas var liecināt par patoloģisku nieru darbību)
- paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs (kas smagos gadījumos var ierosināt podagru)
- ģibonis (sinkope)

**Blakusparādības, kas radušās tika valsartāna vai tikai hidrohloriazīda lietotājiem, bet nav novērotas Diovan Comp lietotājiem:**

#### Valsartāns

##### *Retāk*

- griešanās sajūta
- sāpes vēderā

##### *Nav zināmi*

- izsitumi uz ādas ar niezi vai bez tās kopā ar dažām no šādām izpausmēm vai simptomiem: drudzis, locītavu sāpes, muskuļu sāpes, palielināti limfmezgli un/vai gripai līdzīgi simptomi
- izsitumi, purpursarkani plankumi, drudzis, nieze (asinsvadu iekaisuma simptomi)
- mazs trombocītu daudzums asinīs (dažkārt ar neparastu asiņošanu vai asinsizplūdumiem)
- augsts kālija līmenis asinīs (dažkārt ar muskuļu spazmām, patoloģisku sirdsdarbības ritmu)
- alerģiskas reakcijas (ar šādiem simptomiem – izsitumi, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis)
- galvenokārt sejas un rīkles pietūkums; izsitumi; nieze
- aknu darbības raksturlielumu palielināšanās
- pazemināts hemoglobīna līmenis un mazināts eritrocītu daudzums asinīs (kas smagos gadījumos var ierosināt anēmiju).
- nieru mazspēja.

## Hidrohlortiazīds

### *Bieži*

- niezoši izsitumi un cita veida izsitumi
- samazināta ēstgriba
- viegla slikta dūša un vemšana
- nosliece uz ģīboni, ģībonis, pieceļoties kājās
- impotence

### *Reti*

- ādas uztūkšana un pūšļu veidošanās (jo ir pastiprināta jutība pret sauli)
- aizcietējums, kuņģa vai zarnu diskomforts, aknu darbības traucējumi (dzeltena āda vai acis)
- neregulāra sirdsdarbība
- galvassāpes
- miega traucējumi
- nomākts garastāvoklis (depresija)
- mazs trombocītu skaits asinīs (dažkārt ar asiņošanu vai asinsizplūdumu veidošanos ādā)

### *Ļoti reti*

- asinsvadu iekaisums ar šādiem simptomiem – izsitumi, purpursarkani plankumi, drudzis
- niezoša vai sarkana āda
- pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutes dobumā
- ādas lobīšanās
- drudzis
- izsitumi uz sejas, kas saistīti ar locītavu sāpēm
- muskuļu slimības
- drudzis (ādas sarkanā vilkēde)
- stipras sāpes vēdera augšdaļā; dažādu asins šūnu trūkums vai mazs daudzums
- smagas alerģiskas reakcijas
- apgrūtināta elpošana
- plaušu infekcijas; elpas trūkums

**Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.**

## **5. KĀ UZGLABĀT DIOVAN COMP**

- Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Diovan Comp pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- [Informācija par uzglabāšanas apstākļiem -Aizpildīt nacionāli].
- Nelietojiet Diovan Comp, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai redzamas viltojuma pazīmes.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA**

### **Ko Diovan Comp satur**

[Aizpildīt nacionāli]

**Diovan Comp ārējais izskats un iepakojums**

[Aizpildīt nacionāli]

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

[Skatīt Pielikumu I - Aizpildīt nacionāli]

**Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:**

[Aizpildīt nacionāli]

**Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}.**

[Aizpildīt nacionāli]