

ANNESS I

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI, QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, ID-DETENTURI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-sug</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Awstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Awstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Awstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Awstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Awstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Awstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Awstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Awstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Awstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Awstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>
Il-Belġju	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Belġju	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Belġju	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Belġju	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Belġju	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Belġju	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Belġju	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Belġju	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorothiazide	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Bulgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Bulgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Il-Bulgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Bulgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Bulgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ċipru	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ċipru	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ċipru	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ir-Repubblika Ċeka	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Ir-Repubblika Ċeka	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ir-Repubblika Ċeka	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Ir-Repubblika Ċeka	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>
Ir-Repubblika Ċeka	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Ir-Repubblika Ċeka	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Id-Danimarka	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Id-Danimarka	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Id-Danimarka	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Id-Danimarka	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Id-Danimarka	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Estonja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Estonja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Estonja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Estonja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Estonja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Finlandja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Finlandja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Finlandja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Finlandja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Finlandja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Franza	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Franza	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Franza	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Franza	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Franza	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Franza	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Ġermanja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Greċja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Greċja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Greċja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Greċja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Greċja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Greċja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>
Il-Greċja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Greċja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Greċja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Greċja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Ungerija	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Ungerija	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Ungerija	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Italja	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Italja	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Italja	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-sug</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Italja	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Italja	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Italja	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Latvja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Latvja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Latvja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Latvja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Latvja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Litwanja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Litwanja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Litwanja	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>
Il-Lussemburgu	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Lussemburgu	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Lussemburgu	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Lussemburgu	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Lussemburgu	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
In-Norveġja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
In-Norveġja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
In-Norveġja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
In-Norveġja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
In-Norveġja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Polonja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Polonja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Polonja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Polonja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>
Il-Polonja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	80/12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Għamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jingħata</u>
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinhata</u>
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Il-Portugall	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ir-Rumanija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimato filmate	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ir-Rumanija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimato filmate	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ir-Rumanija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimato filmate	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Is-Slovakkja	Novartis s.r.o. Prague Ir-Repubblika Ċeka	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Is-Slovakkja	Novartis s.r.o. Prague Ir-Repubblika Ċeka	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Is-Slovakkja	Novartis s.r.o. Prague Ir-Repubblika Ċeka	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Is-Slovenja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Is-Slovenja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Is-Slovenja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Is-Slovenja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Is-Slovenja	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-sug</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-sug</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Spanja	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

<u>Stat membru EU / EEA</u>	<u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u>	<u>INN</u>	<u>Isem ivvintat Isem</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Isvezja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorothiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ir-Renju Unit	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ir-Renju Unit	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12.5 mg	pilloli miksija b'rita	orali
Ir-Renju Unit	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Ir-Renju Unit	valsartan + hydrochlorothiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	pilloli miksija b'rita	orali

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU
TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF
IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' DIOVAN COMP U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA ANNESS I)

Diovan Comp fih valsartan u idroklorotijażide (hydrochlorothiazide). Valsartan huwa antagonista tar-riċettur tal-aŋgiotensina II (angiotensin II receptor blocker - ARB) oralment attiv u idroklorotijażide (HCTZ) huwa diuretika. Din il-kombinazzjoni hija utli f'pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod adegwat permezz ta' valsartan f'monoterapija (wahdu). Is-CHMP kkunsidra għadd ta' punti divergenti fit-tagħrif dwar il-prodott għal Diovan.

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi (Ara l-Anness III għall-indikazzjonijiet terapewtiċi li kien hemm qbil fuqhom)

“Trattament tal-ipertensjoni essenzjali fl-adulti”

Id-dejta miż-żewġ provi kliniċi fattorjali u mis-6 provi kliniċi ta' pazjenti mingħajr rispons ta' fażi III, turi li valsartan mogħti flimkien ma' HCTZ huwa effikaċi fit-tnaqqis tal-BP f'pazjenti b'ipertensjoni essenzjali mingħajr ebda tħassib ulterjuri f'termini ta' sigurtà u tollerabbiltà. L-effikaċja ta' valsartan/HCTZ inżammet għal żmien twil (1-3 snin) mingħajr ma ġew osservati avvenimenti avversi sinifikanti meta mqabbla ma' terapija għal żmien qasir. Il-kombinazzjoni ta' valsartan/HCTZ kienet ġeneralment tollerata sew u l-profil ta' avveniment avvers u ta' reazzjoni avversa għall-medicina kienu konformi mal-klassi farmaċewtika. Barra minn hekk, il-profil ta' sigurtà tal-komponenti jista' jiġi kkunsidrat bħala magħruf sew. Bħala konklużjoni għal dan, is-CHMP rrakkomanda, f'konformità mal-proċedura ta' referenza li tlestiet dan l-aħħar għal Cozaar Comp, li “antagonista tal-aŋgiotensina II” tinbidel f'“valsartan” f'din l-indikazzjoni.

Is-CHMP adotta dan li ġej:

“Il-kombinazzjoni ta' doża fissa ta' Diovan Comp hija indikata f'pazjenti b'ipertensjoni mhux ikkontrollata b'mod adegwat mill-monoterapija b'valsartan jew idroklorotijażide .”

Sezzjoni 4.2 - Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Is-CHMP identifika bosta punti ta' divergenza f'din is-sezzjoni.

L-ewwel punt ta' divergenza jirrigwarda l-proposta li l-pożoloġija tiġi adattata għall-qawwiet oghla ta' dozi bl-enfasi li meta ssir bidla diretta din għandha ssir biss f'dawk il-pazjenti li jkun fuq monoterapija ta' valsartan. Id-dejta miż-żewġ provi fattorjali u d-dokument “Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of hypertension” (Gwida għall-Investigazzjoni Klinika ta' Prodotti Medicinali fit-trattament tal-ipertensjoni) jappoġġjaw il-bidla diretta mill-monoterapija għall-kombinazzjoni fissa ta' 160/25 mg jew 320/12.5-25 mg f'pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod adegwat b'valsartan kif ukoll b'idroklorotijażide f'monoterapija.

Minhabba li s-CHMP sab ftit raġunijiet li jappoġġjaw din il-proposta ta' bidla minn monoterapija ta' HCTZ għal terapija kkombinata li fiha 160 mg jew 320 mg ta' valsartan, dan ipprefera titolazzjoni (titration) progressiva tad-doża.

It-tieni kwistjoni mqajma f'LoOI kienet dwar it-titolazzjoni b'żidiet (step titration). Minhabba li proporzjon ta' pazjenti jistgħu jiksibu l-kontroll tal-pressjoni tad-demm billi jżidu biss wiehed mill-komponenti, u meta wiehed jikkunsidra l-kwistjoni ta' sigurtà, fir-rigward tal-ADR li jippermetti t-titolazzjoni tad-doża biż-żewġ komponenti, is-CHMP rrakkomanda t-titolazzjoni ta' komponent wiehed fl-istess hin.

Is-CHMP adotta dan li ġej:

“Id-doża rakkomandata ta' Diovan Comp X mg/Y mg hija ta' pillola waħda miksija b'rita darba kuljum. Hija rrakkomandata titolazzjoni tad-doża bil-komponenti individwali. F'kull każ, il-komponenti għandhom jiżiedu individwalment għad-doża li jmiss sabiex jonqos ir-riskju ta' ipotensjoni u avvenimenti avversi oħrajn.

Meta jkun klinikament xieraq tista' tiġi kkunsidrata l-bidla diretta minn monoterapija għall-kombinazzjoni fissa f'pazjenti li l-pressjoni tad-demm tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod adegwat

b'valsartan jew idroklorotijazide f'monoterapija, diment li s-sekwenza tat-titolazzjoni tad-doża rakkomandata għall-komponenti individwali tiġi segwita.

Ir-rispons kliniku għal Diovan Comp għandu jiġi evalwat wara li tinbeda t-terpaija u jekk il-pessjoni tad-demm tibqa' mingħajr kontroll, id-doża tista' tiżdied billi jiżdied kwalunkwe wiehed miż-żewġ komponenti għal doża massima ta' Diovan Comp 320 mg/25 mg"

It-tielet kwistjoni diskussa kienet li l-MRP SPC attwali jillimita l-użu kemm ta' valsartan/HCTZ 160/25 mg kif ukoll ta' 320/25 mg għal dawg il-pazjenti li l-pessjoni tad-demm dijastolika medja f'pożizzjoni bilqiegħda tagħhom (MSDBP) hija ≥ 100 mmHg. Izda skont il-Linja Gwida Ewropej għat-trattament tal-ipertensjoni (Mancia et al., Eur Heart J 2007;28(12):1462-536) dan m'għadux aktar rikjest. Barra minn hekk, għandu jiġi kkunsidrat il-profil ta' benefiċċju/riskju kumplessivament favorevoli ta' valsartan/HCTZ 160/25 u 320/25 mg.

Sabiex jevalwa t-tneħħija possibbli tal-limitazzjoni attwali, is-CHMP vvaluta d-dejta tal-effikaċja u s-sigurtà li ġejja minn analizzijiet tas-sottogrupp ta' pazjenti b'linja bażi MSDBP < 100 mmHg u MSDBP ≥ 100 mmHg. Minhabba li s-CHMP osserva li l-effetti tat-trattament kienu akbar f'pazjenti bil-pessjoni tad-demm fil-linja bażi oghla, ikkonkluda li limitazzjoni tal-użu ta' valsartan/HCTZ 160/25 mg u 320/25 mg għal pazjenti bi pessjoni tad-demm gravement għolja hafna m'għadhiex rikjesta.

Ir-raba' kwistjoni kienet tirrigwarda ż-żmien tal-effetti massimi. Is-CHMP qabel li ġie osservat tnaqqis akbar fil-pessjoni tad-demm sistolika u dijastolika fl-istudji ta' pazjenti mingħajr rispons għall-qawwiet kollha mir-raba' sat-tmien ġimgħa meta mqabbla mal-istudji fattorjali.

Madankollu, id-dejta klinika turi li l-effett antipertensiv tad-dożaġġi kollha ta' valsartan/HCTZ huwa sostanzjalment preżenti fi żmien ġimgħatejn, filwaqt li l-effetti massimi jintlahqu fi żmien erba' ġimgħat. Żewġ studji ġew sottomessi biex jappoġġjaw din l-evidenza: l-istudji kkontrollati bi placebo u l-pazjenti mingħajr rispons għal Provi ta' Monoterapija b'Valsartan.

Bħala konklużjoni għal dan, is-CHMP qabel fuq dan li ġej: "*L-effett antipertensivi huwa sostanzjalment preżenti fi żmien ġimgħatejn. Fil-parti l-kbira tal-pazjenti, l-effetti massimi huma osservati fi żmien 4 ġimgħat. Madankollu, f'xi pazjenti, jista' jkun meħtieġ trattament ta' 4-8 ġimgħat. Dan għandu jiġi kkunsidrat waqt it-titolazzjoni tad-doża*".

Rigward id-doża massima biss, is-CHMP qabel fuq dan li ġej:

"Jekk ma jidher l-ebda effett addizzjonali rilevanti b'Diovan Comp 320 mg/25 mg wara 8 ġimgħat, għandu jiġi kkunsidrat trattament addizzjonali jew alternattiv bi prodott mediċinali antipertensiv (ara sezzjoni 5.1)".

Rigward l-indeboliment epatiku, il-parti l-kbira ta' valsartan titneħħa, l-aktar bħala mediċina mhux mibdula fil-bila, permezz ta' tneħħija epatika. Meta wiehed iqis li valsartan m'għadux jingħata lil pazjenti b'indeboliment epatiku gravi, ċirrozi biljari u kolestazi, is-CHMP rrakkomanda li jiġi inkluzi referenzi trasversali għas-sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2.

Sezzjoni 4.3 – Kontraindikazzjonijiet

Kien hemm divergenzi sinifikanti fil-kontraindikazzjonijiet.

Il-kontraindikazzjonijiet li ġejjin ma kinux inkluzi fl-Istati Membri kollha:

- Enċefalopatija epatika
- Ostruzzjoni biljari
- Gotta
- Marda ta' Addison

Dawn il-kontraindikazzjonijiet tneħħew fir-reviżjoni tal-PI minhabba li s-CHMP sab biżżejjed ġustifikazzjonijiet u qabel fuq l-erba' esklużjonijiet.

Rigward l-użu ta' Diovan Comp waqt it-tqala u t-treddiġ, is-CHMP ddeċieda li jneħħi t-treddiġ bħala kontraindikazzjoni fl-SPC rivedut.

L-antagonisti tal-AIIR (riċettur tal-angiotensina II) m'għandhomx ikunu kontraindikati waqt it-treddiġ. Għalkemm l-idroklorotijazide jitneħħa mill-ħalib tal-bniedem, dan ma jiġġustifikax kontraindikazzjoni.

Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Rigward il-pazjenti b'ammont baxx ta' sodju u/jew fil-volum, is-CHMP qabel li jneħhi l-aħħar sentenza ta' dan il-paragrafu minhabba li dan kien għarfien xjentifiku bażiku: *“Is-sinjali ta' twissija ta' nuqqas ta' bilanċ tal-fluwidu jew tal-elettroliti huma nixfa fil-ħalq, għatx, dgħufija, letargija, hedla, irrikwetezza, uġiġh jew buġhawwieġ fil-muskoli, mijastenija, ipotensjoni, oligurja, takikardija, u disturbi gastrointestinali bħalma huma nawża jew remettar”*

Is-CHMP rrakkomanda li jiddaħhal il-kliem “fotosensittività għall-idroklorotijażide” f'din is-sezzjoni b'referenza għal sezzjoni 4.8 u twissija speċifika għall-investigazzjoni tal-funzjoni tal-paratirojde. Twissija speċifika għall-atleti kellha titneħha minhabba li s-CHMP qies li l-mediċini m'għandhomx jittiehdu għal skopijiet sportivi.

Sezzjoni 4.5 - Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Skont ir-rakkomandazzjoni tas-CHMP, ġew inklużi l-interazzjoni mal-valsartan u l-interazzjoni mal-idroklorotijażide. Barra minn hekk, tneħha paragrafu li kien jirrigwarda l-azzjoni reċiproka mat-tetraċiklina.

Rigward l-użu konkomitanti ta' alkohol waqt l-ġhoti ta' Diovan Comp, ġie diskuss t-test *“tista' sseħħ l-intensifikazzjoni ta' ipotensjoni ortostatika”*.

Is-CHMP kkunsidra li f'din is-sezzjoni jissemma test dwar proteini ta' trasport involuti fit-tehid u fl-eliminazzjoni ta' valsartan u idroklorotijażide. Il-MAH iġġustifika l-għażla li ma jinkludix tagħrif dwar l-involviment ta' proteini ta' trasport fis-sezzjoni 4.5 ta' Diovan Comp SPC, b'konformità mar-riżultat tar-referenza ta' Diovan.

Is-CHMP qabel li jinkludi fil-PI armonizzat l-azzjoni reċiproka ta' Diovan Comp ma': Metformina u sustanzi ta' kuntrast jodati.

Sezzjoni 4.6 - Tqala u treddiġh

F'Ottubru 2007, ġie introdott test armonizzat dwar it-tqala validu għall-klassi ta' antagonisti tar-riċettur tal-aṅġjotensina II (AIIRA) (Rakkomandazzjonijiet tal-Grupp ta' Hidma “Farmakovigilanza” tal-EMA rigward l-użu ta' inibituri ACE u AIIRAs fit-tqala). Is-sezzjoni 4.6 giet implimentata abbażi tal-kummenti tal-QRD dwar Diovan u dwar it-test tat-tikkettar validu għall-klassi rigward l-użu tal-AIIRAs waqt it-tqala.

Għal finijiet ta' qari aktar faċli, is-CHMP rreveda din is-sezzjoni u qabel li jinkludi tagħrif dwar it-tijażide.

Sezzjoni 4.8 - Effetti mhux mixtieqa

Is-CHMP qabel li jżid *“insuffiċjenza renali”* tal-ADR kif elenkata fl-SPC ta' Diovan. L-inkluzjoni ta' sinkope fis-sezzjoni 4.8 hija ġġustifikata wkoll. Skont il-“Linja gwida dwar l-SPCs”, is-CHMP poġġa s-sinkope tal-ADR fil-kategorija ta' frekwenza “mhux magħrufa”.

RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TAT-TIKKETTA U TAL-FULJETT TA' TAGHRIF

Billi

- l-iskop tar-referenza kien l-armonizzazzjoni tas-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott, tat-tikketta u tal-fuljett ta' taghrif.

- is-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' taghrif proposti mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq ġew ivvalutati abbażi tad-dokumentazzjoni sottomessa u tad-diskussjoni xjentifika f' idan il-Kumitat,

is-CHMP rrakkomanda l-emenda tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq li għaliha, is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' taghrif huma deskritti fl-Anness III għal Diovann comp u ismijiet assoċjati (ara Anness I).

ANNESS III

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 80 mg/12.5 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 160 mg/12.5 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 160 mg/25 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 320 mg/12.5 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 320 mg/25 mg miksijin b'rita

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 80 mg ta' valsartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

Kull pillola fiha 160 mg ta' valsartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

Kull pillola fiha 160 mg ta' valsartan u 25 mg ta' hydrochlorothiazide.

Kull pillola fiha 320 mg ta' valsartan u 12.5 mg ta' hydrochlorothiazide.

Kull pillola fiha 320 mg ta' valsartan u 25 mg ta' hydrochlorothiazide.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pressjoni għolja essenzjali fl-adulti.

It-taħlita fissa tad-doża ta' Diovan Comp hija indikata għal pazjenti li l-pressjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod adegwat fuq monoterapija ta' valsartan jew hydrochlorothiazide.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożologija

Id-doża rrakkomandata ta' Diovan Comp X mg/Y mg hija pillola wahda miksija b'rita darba kuljum. Titrazzjoni tad-doża bil-komponenti individwali hija rrakkomandata. F'kull każ titrazzjoni 'l fuq tal-komponenti individwali għad-doża li jmiss għandha tiġi segwita biex jitnaqqas ir-riskju ta' pressjoni baxxa u effetti avversi oħra.

Meta jkun klinikament xieraq bidla diretta minn monoterapija għat-taħlita fissa tista' tkun ikkunsidrata f'pazjenti li l-pressjoni tagħhom ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat fuq monoterapija ta' valsartan jew hydrochlorothiazide, sakemm is-sekwenza ta' titrazzjoni tad-doża rrakkomandata għal komponenti individwali tiġi segwita.

Ir-rispons kliniku għal Diovan Comp għandu jiġi evalwat wara li tinbeda l-kura u jekk il-pressjoni tibqa' ma tkunx ikkontrollata, id-doża tista' tiżdied billi jiżdied kwalunkwe wieħed mill-komponenti tad-doża massima ta' Diovan Comp 320 mg/25 mg.

L-effett li jbaxxi l-pressjoni huwa essenzjalment preżenti fi żmien ġimagħtejn.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-effetti massimi jintlaħqu fi żmien 4 ġimgħat. Madankollu, f'xi pazjenti kura għal bejn 4-8 ġimgħat tista' tkun meħtieġa. Dan għandu jiġi kkunsidrat waqt titrazzjoni tad-doża.

Jekk l-ebda effett addizzjonali rilevanti ma jidher b'Diovan Comp 320 mg/25 mg wara 8 ġimgħat, kura bi prodott mediċinali addizzjonali jew alternattiv li jbaxxi l-pressjoni għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 5.1).

Kif jingħata

Diovan Comp jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru u għandu jingħata mal-ilma.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 ml/min). Minhabba l-komponent hydrochlorothiazide, Diovan Comp huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat mingħajr kolestasi, id-doża ta' valsartan m'għandhiex taqbeż 80 mg (ara sezzjoni 4.4). Diovan Comp huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti anzjani.

Pazjenti pedjatriċi

Diovan Comp mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal valsartan, għal hydrochlorothiazide, jew għal prodotti mediċinali ohra imnisslin minn sulfonamide jew għal xi sustanzi mhux attivi.
- It-tieni jew it-tielet trimestru tat-tqala (sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Indeboliment epatiku sever, ċirrozi biljari u kolestasi.
- Indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min), nuqqas ta' produzzjoni ta' awrina.
- Ipokalemija refrattorja, iponatrimija, iperkalcimija, u iperuricemija sintomatika.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tibdilit fl-elettroliti tas-serum

Valsartan

L-użu flimkien ma' supplimenti ta' potassium, diuretici li ma jtilfux potassium, sostitwenti tal-melħ li fihom potassium, jew sustanzi ohra li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium (eparina, eċċ.) mhux irrakkomandat. Sorveljanza tal-potassium għandha ssir skond il-bżonn.

Hydrochlorothiazide

Ipokalemija kienet irrappurtata taħt kura b'diuretici thiazide, inkluż hydrochlorothiazide. Monitoraġġ frekwenti tal-potassium fis-serum huwa rrakkomandat.

Kura b'diuretici thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienet assoċjata ma' iponatrimija u alkalozji ipokloremika. It-thiazides, inkluż hydrochlorothiazide, iżidu t-tneħħija ta' magnesium mal-awrina, li tista' twassal għal ipomanjesimija. It-tneħħija tal-calcium titnaqqas b'diuretici thiazide. Dan jista' jwassal għal iperkalcimija.

Bhal kwalunkwe pazjent li qed jirċievi kura diuretika, kejl perjodiku tal-elettroliti tas-serum għandu jsir f'intervalli xierqa.

Pazjenti bi tnaqqis fis-sodium u/jew fil-volum

Pazjenti li qed jirċievu dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, għandhom jiġu osservati għal sinjali kliniċi ta' zbilanċ fil-fluwidi jew fl-elettroliti.

F'pazjenti bi tnaqqis sever fis-sodium u/jew fil-volum, bħal dawk li qed jirċievu dozi għolja ta' dijuretiċi, f'każijiet rari tista' ssejtn pressjoni baxxa sintomatika wara l-bidu tat-terapija b'Diovan Comp. Tnaqqis fis-sodium u/jew fil-volum għandu jiġi kkoreġut qabel tinbeda kura b'Diovan Comp.

Pazjenti b'insuffiċjenza qawwija u kronika tal-qalb jew kundizzjonijiet oħra bi stimolazzjoni tas-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone

F'pazjenti li l-funzjoni renali tagħhom tista' tiddependi fuq l-attività tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (eż. pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb severa), kura b'inibituri ta' *angiotensin converting enzyme* kienet assoċjata ma' oligurja u/jew azzotemja progressiva u f'każijiet rari ma' insuffiċjenza renali akuta. L-użu ta' Diovan Comp f'pazjenti b'insuffiċjenza qawwija u kronika tal-qalb ma gietx stabbilita.

Għal din ir-raġuni ma jistax jiġi eskluż li minhabba l-inibizzjoni tas-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone l-użu ta' Diovan Comp ukoll jista' jiġi assoċjat ma' indeboliment fil-funzjoni renali. Diovan Comp m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Stenozi tal-arterja renali

Diovan Comp m'għandux jintuża biex jikkura pressjoni għolja f'pazjenti bi stenozi unilaterali jew bilaterali tal-arterja renali jew stenozi tal-arterja ta' kilwa wahda, minhabba li l-urea fid-demm u l-kreatininina fis-serum jistgħu jidiedu f'pazjenti bħal dawn.

Iperaldosteroniżmu primarju

Pazjenti b'iperaldosteroniżmu primarju m'għandhomx jiġu kkurati b'Diovan Comp peress li s-sistema renin-angiotensin tagħhom mhux attivata.

Stenosi tal-valvula aortika u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bħal bil-vażodilataturi l-oħra kollha, kawtela speċjali hija indikata f'pazjenti li jsofru minn stenosi aortika jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva (HOCM).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali bi tneħħija tal-kreatininina ta' ≥ 30 ml/min (ara sezzjoni 4.2). Monitoraġġ perijodiku tal-livelli tal-potassium, tal-kreatininina u tal-uric acid fis-serum huwa rrakkomandat meta Diovan Comp jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali.

Trapjant tal-kliwi

Bħalissa m'hemmx esperjenza dwar l-użu sikur ta' Diovan Comp f'pazjenti li kellhom trapjant tal-kliwi reċenti.

Indeboliment epatiku

Diovan Comp għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat mingħajr kolestasi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Lupus erythematosus sistemiku

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienu rrapportati li jharrxu jew jattivaw lupus erythematosus sistemiku.

Disturbi metabolici oħra

Dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jibdlu t-tolleranza għal glucose u jgħollu l-livelli ta' kolesterol, trigliceridi u uric acid fis-serum. F'pazjenti diabetiċi jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża tal-insulina jew ta' sustanzi ipoglicemiċi orali.

Thiazides jistgħu jnaqqsu t-tneħħija tal-calcium mal-awrina u jikkawżaw livelli oghla b'mod intermittenti u hafif tal-calcium fis-serum fin-nuqqas ta' disturbi magħrufa ta' metabolizmu tal-kalċju.

Iperkalċimija qawwija hafna tista' tkun sinjal li diġà hemm iperparatirojdiżmu. Thiazides għandhom jitwaqqfu qabel ma jsiru testijiet għall-funzjoni tal-paratirojde.

Fotosensittività

Każijiet ta' reazzjonijiet ta' fotosensittività kienu rrapportati b' dijuretiċi thiazide (ara sezzjoni 4.8). Jekk reazzjoni ta' fotosensittività sseħħ waqt il-kura, huwa rrakkomandat li titwaqqaf il-kura. Jekk l-ghoti mill-ġdid tad-dijuretiku huwa maħsub li jkun meħtieġ, huwa rrakkomandat li l-partijiet esposti għax-xemx jew għal UVA artifiċjali jiġu protetti.

Tqala

Antagonisti tar-Riċetturi ta' Angiotensin II (AIIRAs) m'għandhomx jinbdew waqt it-tqala. Sakemm terapija kontinwata b' AIIRAs mhux ikkunsidrata essenzjali, pazjenti li qed jippjanaw tqala għandhom jinqalbu għall-kura oħra li tbaxxi l-pressjoni li għandha profil ta' sigurtà stabbilit għal użu waqt it-tqala. Meta ssir dijanjosi ta' tqala, kura b' AIIRAs għandha titwaqqaf minnufih, u, jekk xieraq, għandha tinbeda terapija alternattiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

Generali

Għandha tintuża l-kawtela f' pazjenti li jkunu diġà wrew sensittività eċċessiva għal antagonisti oħrajn tar-riċetturi ta' angiotensin II qabel. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal hydrochlorothiazide huma aktar probabbli f' pazjenti b' allergija u ażma.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Interazzjonijiet relatati kemm ma' valsartan kif ukoll ma' hydrochlorothiazide

L-użu konkomitanti mhuwiex irrakkomandat

Lithium

Waqt l-użu fl-istess waqt ta' inibituri ta' ACE u thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, kienet irrapportata żjieda riversibbli fil-konċentrazzjonijiet fis-serum u fit-tossicità ta' lithium. Minhabba n-nuqqas ta' esperjenza bl-użu flimkien ta' valsartan u lithium, din it-taħlita mhijiex irrakkomandata. Jekk it-taħlita tkun neċessarja, hija rrakkomandata sorveljanza b' attenzjoni tal-livelli ta' lithium fis-serum.

Użu konkomitanti li jeħtieġ kawtela

Sustanzi oħra kontra l-pressjoni għolja

Diovan Comp jista' jżid l-effetti ta' sustanzi oħra li għandhom effett kontra l-pressjoni (eż. ACEI, imblokkaturi tar-riċetturi beta, u imblokkaturi tal-kanali tal-calcium).

Pressor amines (eż. noradrenaline, adrenaline)

Jista' jkun hemm tnaqqis fir-rispons għal pressor amines iżda mhux biżżejjed li jiġi eskluż l-użu tagħhom.

Mediċini anti-inflammatorji mhux sterojdi (NSAIDs), inkluż inibituri selettivi ta' COX-2, acetylsalicylic acid >3 g/kuljum, u NSAIDs mhux selettivi

NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett ta' kontra l-pressjoni għolja kemm ta' antagonist ta' angiotensin II kif ukoll ta' hydrochlorothiazide meta jingħataw fl-istess hin. Barra dan, l-użu ta' Diovan Comp flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni renali li tmur għal aghar u għal żieda fil-potassium tas-serum. Għalhekk fil-bidu tal-kura hija rrakkomandata sorveljanza tal-funzjoni renali, kif ukoll idratazzjoni adegwata tal-pazjent.

Interazzjonijiet relatati ma' valsartan

L-użu konkomitanti mhuwiex irrakkomandat

Dijuretiċi li ma jtilfux potassium, supplimenti ta' potassium, sostitwenti tal-melħ li fihom il-potassium u sustanzi oħra li jistgħu jżidu l-livelli tal-potassium

Jekk prodott mediċinali li jaffettwa l-livelli ta' potassium huwa kkunsidrat neċessarju flimkien ma' valsartan, hija rrakkomandata sorveljanza tal-livelli ta' potassium fil-plażma.

L-ebda interazzjoni

Fi studji dwar l-interazzjoni tal-mediċina b'valsartan, ma nstabet l-ebda interazzjoni ta' sinifikanza klinika b'valsartan jew b'xi wiehed mis-sustanzi li ġejjin: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. Digoxin u indomethacin jista' jkollhom interazzjoni mal-komponent hydrochlorothiazide ta' Diovan Comp (ara interazzjonijiet relatati ma' hydrochlorothiazide).

Interazzjonijiet relatati ma' hydrochlorothiazide

L-użu konkomitanti fejn jehtieg li tintuża l-kawtela

Prodotti mediċinali assoċjati ma' telf ta' potassium u ipokaliemija (eż. diuretici kalijuretici, kortikosteroidi, lassattivi, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, salicylic acid u derivattivi)

Jekk dawn il-prodotti mediċinali għandhom jiġu preskritti mat-taħlita ta' hydrochlorothiazide-valsartan, monitoraġġ tal-livelli tal-potassium fil-plażma huwa irrikmandat. Dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jżidu l-qawwa tal-effett ta' hydrochlorothiazide fuq il-potassium fis-serum (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jistgħu jinduċu torsades de pointes

- Antiarritmici tal-Klassi Ia (eż. quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Antiarritmici tal-Klassi III (eż. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Xi antipsikotici (eż. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- Ohrajn (eż. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine i.v.)

Minhabba r-riskju ta' ipokaliemija, hydrochlorothiazide għandu jingħata b'attenzjoni meta jkun assoċjat ma' prodotti mediċinali li jistgħu jinduċu torsades de pointes.

Digitalis glycosides

Ipokaliemija jew ipomanjesimija kkaġunata minn thiazide tista' ssehh bħala effett mhux mixtieq li jiffavorixxi l-bidu ta' aritmiji tal-qalb ikkaġunati minn digitalis.

Calcium salts u vitamina D

L-ghoti ta' diuretici thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, flimkien ma' vitamina D jew flimkien ma' calcium salts jista' jżid il-qawwa li biha joghla l-calcium fis-serum.

Sustanzi antidijabetici (sustanzi mill-halq u insulina)

Il-kura b'thiazide tista' tinfluwenza t-tolleranza għall-glucose. Aġġustamenti fid-doża tal-prodott mediċinali antidijabetiku tista' tkun meħtieġa.

Metformin għandu jintuża b'kawtela minhabba r-riskju ta' aċidożi lattika ikkaġunata minn insuffiċjenza funzjonali renali li jista' jkun hemm u li hija marbuta ma' hydrochlorothiazide.

Imblokkaturi beta u diazoxide

L-użu konkomitanti ta' diuretici thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, ma' imblokkaturi beta jista' jżid ir-riskju ta' iperglicemija. Diuretici thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jkabbru l-effett iperglicemiku ta' diazoxide.

Prodotti mediċinali użati fil-kura tal-gotta (probenecid, sulfinpyrazone u allopurinol)

Aġġustament fid-doża ta' mediċini urikosurici jista' jkun meħtieġ minhabba li hydrochlorothiazide jista' jżid il-livell ta' uric acid fis-serum. Żieda fid-doża ta' probenecid jew sulfinpyrazone tista' tkun meħtieġa. L-ghoti flimkien ta' diuretici thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, jista' jżid l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal allopurinol.

Sustanzi antikolinergici (eż. atropine, biperiden)

Il-bijodisponibilità ta' diuretici tat-tip thiazide tista' tiżdied b'sustanzi antikolinergici, mid-dehra minhabba tnaqqis fil-moviment gastrointestinali spontanju u r-rata ta' tbatil tal-istonku.

Amantadine

It-thiazides, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti avversi kkawżati minn amantadine.

Raži ta' cholestyramine u cholestipol

L-assorbiment ta' diuretici thiazide, inkluż hydrochlorothiazide, huwa indebolit fil-preżenza ta' raži ta' skambju anjoniku.

Sustanzi ċitotossici (eż. cyclophosphamide, methotrexate)

It-thiazides, inkluż hydrochlorothiazide, jistgħu jnaqqsu t-tnehhija renali ta' sustanzi ċitotossici u jsaħħu l-effetti majelosoppressivi tagħhom.

Rilassanti tal-muskoli skeletrali li mhumix depolarizzanti (eż. tubocurarine)

It-thiazides, inkluż hydrochlorothiazide, jsaħħu l-azzjoni ta' derivattivi ta' curare.

Ciclosporin

Kura konkomitanti b'ciclosporin tista' żżid ir-riskju ta' iperuriċemija u kumplikazzjonijiet tat-tip tal-gotta.

Alkoħol, anestetici u sedattivi

Jista' jseħh li titqawwa l-pressjoni baxxa mal-waqqaf.

Methyldopa

Kien hemm rapporti iżolati ta' anemija emolitika f'pazjenti li kienu qed jirċievu kura konkomitanti b'methyldopa u hydrochlorothiazide.

Carbamazepine

Pazjenti li jirċievu hydrochlorothiazide flimkien ma' carbamazepine jistgħu jiżviluppaw iponatrimija. Pazjenti bħal dawn għalhekk għandu jingħatalhom parir dwar il-possibilità ta' reazzjonijiet ta' iponatrimija, u għandhom jiġu ssorveljati għal din ir-raġuni.

Iodine bħala sustanza ta' kuntrast

F'każ ta' deidrazzjoni kkaġunata minn diuretici, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza renali akuta, speċjalment b'dozi għoljin tal-prodott ta' iodine. Il-pazjenti għandhom jiġu reidratati qabel l-ghoti.

4.6 Tqala u treddigh

Tqala

Valsartan

L-użu ta' Antagonisti tar-Riċettur ta' Angiotensin II (AIIRAs) mhux irrakkomandat waqt l-ewwel trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.4). L-użu ta' AIIRAs huwa kontra-indikat waqt it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Evidenza epidemjoloġika dwar ir-riskju ta' teratoġenicità wara espożizzjoni għall-inibituri ta' ACE waqt l-ewwel trimestru tat-tqala ma kinetx konklużiva; madankollu, ma tistax tiġi eskluża żjieda żgħira fir-riskju. Filwaqt li m'hemmx tagħrif epidemjoloġiku kkontrollat dwar ir-riskju b'inibituri tar-Riċettur ta' Angiotensin II (AIIRAs), jistgħu jeżistu riskji simili għal din il-klassi ta' mediċini. Sakemm terapija kontinwa b'AIIRA mhux ikkunsidrata bħala essenzjali, pazjenti li qed jippjanaw tqala għandhom jinqalbu għall-kura alternattiva li tbaxxi l-pressjoni għolja li għandha profil ta'

labirintika

Mhux komuni	Tinnitus
-------------	----------

Disturbi vaskulari

Mhux komuni	Pressjoni baxxa
-------------	-----------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni	Soghla
-------------	--------

Mhux maghruf	Edima fil-pulmuni mhux mill-qalb
--------------	----------------------------------

Disturbi gastro-intestinali

Rari hafna	Dijarea
------------	---------

Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue

Mhux komuni	Majalgja
-------------	----------

Rari hafna	Artralgja
------------	-----------

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria

Mhux maghruf	Funzjoni indebolita tal-kliewi
--------------	--------------------------------

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Mhux komuni	Gheja
-------------	-------

Investigazzjonijiet

Mhux maghruf	Žieda ta' uric acid fis-serum, Žieda ta' bilirubin fis-serum u ta' krejatinina fis-serum, Ipokalmija, Iponatrimija, Livelli oghla ta' Nitrogen tal-Urea fid-Demm, Newtropenija
--------------	--

Informazzjoni addizzjonali dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali jistgħu possibilmint ikunu effetti mhux mixtieqa b'Diovan Comp ukoll, anke jekk ma ġewx osservati fil-provi kliniċi jew waqt il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Tabella 2. Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi b'valsartan**Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika**

Mhux maghruf	Tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit, tromboċitopenija
--------------	---

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux maghruf	Reazzjonijiet ohra ta' sensittività eċċessiva/allergiċi inkluż marda tas-serum
--------------	--

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Mhux maghruf	Žieda fil-postassium tas-serum
--------------	--------------------------------

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika

Mhux komuni	Vertigo
-------------	---------

Disturbi vaskulari

Mhux maghruf	Vaskulite
--------------	-----------

Disturbi gastro-intestinali

Mhux komuni	Ugħigh fl-addome
-------------	------------------

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux maghruf	Livelli oghla tal-valuri tal-funzjoni tal-fwied
--------------	---

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Mhux maghruf	Angjoedima, raxx, hakk
--------------	------------------------

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria

Mhux maghruf	Insuffiċjenza tal-kliewi
--------------	--------------------------

Tabella 3. Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi b'hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide ġie preskritt b'mod estensiv għal hafna snin, b'mod frekwenti f'dozi oghla minn dawm mogħtija b'Diovan Comp. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'monoterapija ta' dijuretiċi thiazide, inkluż hydrochlorothiazide:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Rari	Tromboċitopenija xi drabi b'purpura
Rari hafna	Agranuloċitożi, lewkopenija, anemija emolitika, depressjoni tal-mudullun tal-ghadam
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari hafna	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
Disturbi psikjatriċi	
Rari	Depressjoni, disturbi fl-irqad
Disturbi fis-sistema nervuża	
Rari	Uġiġħ ta' ras
Disturbi fil-qalb	
Rari	Arritmiji tal-qalb
Disturbi vaskulari	
Komuni	Pressjoni baxxa mal-waqqaf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Rari hafna	Tbatija fit-tehid tan-nifs inkluż pulmonite u edima fil-pulmuni
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Telf t'aptit, tqalligħ hafif u rimettar
Rari	Stitikezza, skomfort gastrointestinali
Rari hafna	Pakrejatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari	Kolestazi ġol-fwied jew suffejra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni	Urtikarja u forom ohra ta' raxx
Rari	Fotosensitizzazzjoni
Rari hafna	Vaskulite li tinnekrotizza u nekroliżi tal-epidermide tossika, reazzjonijiet fil-ġilda jixbħu lil lupus erythematosus, rijattivazzjoni ta' lupus erythematosus fil-ġilda
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni	Impotenza

4.9 Overdose

Sintomi

Doża eċċessiva b'valsartan tista' tikkawża pressjoni baxxa hafna, li tista' twassal għall-livell depress ta' koxjenza, kollass taċ-ċirkolazzjoni u/jew xokk. Flimkien ma' dan, is-sinjali u s-sintomi li ġejjin jistgħu jseħħu minhabba doża eċċessiva tal-komponent hydrochlorothiazide: tqalligħ, hedla tan-nghas, ipovolimja, u disturbi fl-elettroliti assoċjati ma' aritmiji tal-qalb u spażmi fil-muskoli.

Kura

Il-miżuri terapewtiċi jiddependu fuq il-hin ta' l-iġestjoni u fuq it-tip u s-severità tas-sintomi; bl-stabilizzazzjoni tal-kundizzjoni ċirkulatorja bħala l-aktar importanti.

Jekk isseħħ pressjoni baxxa, il-pazjent għandu jitpoġġa f'pożizzjoni mimduda u għandha tingħata supplimentazzjoni tal-melħ u tal-volum malajr.

Valsartan ma jistax jiġi eliminat permezz tal-emodijalisi minhabba l-komportament ta' twaħhil qawwi mal-plażma filwaqt li tneħħija ta' hydrochlorothiazide tista' tinkiseb bid-dijaliżi.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Antagonisti ta' angiotensin II u dijuretiċi, valsartan u dijuretiċi; Kodiċi ATC: C09D A03.

Valsartan/hydrochlorothiazide

Fi prova *double-blind, randomised*, ikkontrollata b'mod attiv f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq hydrochlorothiazide 12.5 mg, tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja kien osservat bit-tahlita ta' valsartan/hydrochlorothiazide 80/12.5 mg (14.9/11.3 mmHg) meta mqabbel ma' hydrochlorothiazide 12.5 mg (5.2/2.9 mmHg) u hydrochlorothiazide 25 mg (6.8/5.7 mmHg). Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni dijastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 80/12.5 mg (60%) meta mqabbel ma' hydrochlorothiazide 12.5 mg (25%) u hydrochlorothiazide 25 mg (27%).

Fi prova *double-blind, randomised*, ikkontrollata b'mod attiv f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq valsartan 80 mg, tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja kien osservat bit-tahlita ta' valsartan/hydrochlorothiazide 80/12.5 mg (9.8/8.2 mmHg) meta mqabbel ma' valsartan 80 mg (3.9/5.1 mmHg) u valsartan 160 mg (6.5/6.2 mmHg). Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni dijastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 80/12.5 mg (51%) meta mqabbel ma' valsartan 80 mg (36%) u valsartan 160 mg (37%).

Fi prova b'disinn ta' fattur, *double-blind, randomised*, ikkontrollata bi placebo li qabblet diversi tahlitiet ta' dozi ta' valsartan/ hydrochlorothiazide mal-komponenti rispettivi tagħhom, kien osservat tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja bit-tahlita ta' valsartan/hydrochlorothiazide 80/12.5 mg (16.5/11.8 mmHg) meta mqabbla ma' placebo (1.9/4.1 mmHg) u ma' hydrochlorothiazide 12.5 mg (7.3/7.2 mmHg) kif ukoll ma' valsartan 80 mg (8.8/8.6 mmHg). Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni dijastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 80/12.5 mg (64%) meta mqabbel ma' placebo (29%) u hydrochlorothiazide (41%).

Fi prova *double-blind, randomised*, ikkontrollata b'mod attiv f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq hydrochlorothiazide 12.5 mg, tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja kien osservat bit-tahlita ta' valsartan/hydrochlorothiazide 160/12.5 mg (12.4/7.5 mmHg) meta mqabbel ma' hydrochlorothiazide 25 mg (5.6/2.1 mmHg). Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni <140/90 mmHg jew tnaqqis fil-pressjoni sistolika ≥ 20 mmHg jew tnaqqis fil-pressjoni diastolika ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 160/12.5 mg (50%) meta mqabbel ma' hydrochlorothiazide 25 mg (25%).

Fi prova *double-blind, randomised*, ikkontrollata b'mod attiv f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq valsartan 160 mg, tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja kien osservat kemm bit-tahlita ta' valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14.6/11.9 mmHg) kif ukoll b'valsartan/ hydrochlorothiazide 160/12.5 mg (12.4/10.4 mmHg) meta mqabbel ma' valsartan 160 mg (8.7/8.8 mmHg). Id-differenza fit-tnaqqis tal-pressjoni bejn id-dozi ta' 160/25 mg u 160/12.5 mg ukoll laħqet sinifikat statistiku. Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni dijastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68%) u 160/12.5 mg (62%) meta mqabbla ma' valsartan 160 mg (49%).

Fi prova b'disinn ta' fattur, *double-blind, randomised*, ikkontrollata bi placebo li qabblet diversi tahlitiet ta' dozi ta' valsartan/ hydrochlorothiazide mal-komponenti rispettivi tagħhom, kien osservat tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja bit-tahlita ta' valsartan/hydrochlorothiazide 160/12.5 mg (17.8/13.5 mmHg) u 160/25 mg (22.5/15.3 mmHg) meta mqabbla ma' placebo (1.9/4.1 mmHg) u mal-monoterapija rispettivi tagħhom, i.e., hydrochlorothiazide 12.5 mg (7.3/7.2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12.7/9.3 mmHg) u valsartan 160 mg (12.1/9.4 mmHg). Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni dijastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81%) u valsartan/ hydrochlorothiazide 160/12.5 mg (76%) meta mqabbla ma' placebo (29%) u mal-monoterapija rispettivi tagħhom, i.e., hydrochlorothiazide 12.5 mg (41%), hydrochlorothiazide 25 mg (54%), u valsartan 160 mg (59%).

Fi prova *double-blind, randomised*, ikkontrollata b'mod attiv f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq hydrochlorothiazide 12.5 mg, tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja kien osservat bit-tahlita ta' valsartan/hydrochlorothiazide 160/12.5 mg (12.4/7.5 mmHg) meta mqabbel ma' hydrochlorothiazide 25 mg (5.6/2.1 mmHg). Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni <140/90 mmHg jew tnaqqis fil-pressjoni sistolika ≥ 20 mmHg jew tnaqqis fil-pressjoni diastolika ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 160/12.5 mg (50%) meta mqabbel ma' hydrochlorothiazide 25 mg (25%).

Fi prova *double-blind, randomised*, ikkontrollata b'mod attiv f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq valsartan 160 mg, tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja kien osservat kemm bit-tahlita ta' valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (14.6/11.9 mmHg) kif ukoll b'valsartan/ hydrochlorothiazide 160/12.5 mg (12.4/10.4 mmHg) meta mqabbel ma' valsartan 160 mg (8.7/8.8 mmHg). Id-differenza fit-tnaqqis tal-pressjoni bejn id-dozi ta' 160/25 mg u 160/12.5 mg ukoll lahqet sinifikat statistiku. Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni diastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (68%) u 160/12.5 mg (62%) meta mqabbla ma' valsartan 160 mg (49%).

Fi prova b'disinn ta' fattur, *double-blind, randomised*, ikkontrollata bi placebo li qabblet diversi tahlitiet ta' dozi ta' valsartan/ hydrochlorothiazide mal-komponenti rispettivi tagħhom, kien osservat tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja bit-tahlita ta' valsartan/ hydrochlorothiazide 160/12.5 mg (17.8/13.5 mmHg) u 160/25 mg (22.5/15.3 mmHg) meta mqabbla ma' placebo (1.9/4.1 mmHg) u mal-monoterapija rispettivi tagħhom, i.e., hydrochlorothiazide 12.5 mg (7.3/7.2 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (12.7/9.3 mmHg) u valsartan 160 mg (12.1/9.4 mmHg). Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni diastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 160/25 mg (81%) u valsartan/ hydrochlorothiazide 160/12.5 mg (76%) meta mqabbla ma' placebo (29%) u mal-monoterapija rispettivi tagħhom, i.e., hydrochlorothiazide 12.5 mg (41%), hydrochlorothiazide 25 mg (54%), u valsartan 160 mg (59%).

Fi prova *double-blind, randomised*, ikkontrollata b'mod attiv f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq valsartan 320 mg, tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja kien osservat kemm bit-tahlita ta' valsartan/ hydrochlorothiazide 320/25 mg (15.4/10.4 mmHg) kif ukoll b'valsartan/ hydrochlorothiazide 320/12.5 mg (13.6/9.7 mmHg) meta mqabbla ma' valsartan 320 mg (6.1/5.8 mmHg). Id-differenza fit-tnaqqis tal-pressjoni sistolika bejn id-dozi ta' 320/25 mg u 320/12.5 mg ukoll lahqet sinifikat statistiku. Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni diastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (75%) u 320/12.5 mg (69%) meta mqabbla ma' valsartan 320 mg (53%).

Fi prova b'disinn ta' fattur, *double-blind, randomised*, ikkontrollata bi placebo li qabblet diversi tahlitiet ta' dozi ta' valsartan/ hydrochlorothiazide mal-komponenti rispettivi tagħhom, kien osservat tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja bit-tahlita ta' valsartan/ hydrochlorothiazide 320/12.5 mg (21.7/15.0 mmHg) u 320/25 mg (24.7/16.6 mmHg) meta mqabbel ma' placebo (7.0/5.9 mmHg) u l-monoterapija rispettivi tagħhom, i.e., hydrochlorothiazide 12.5 mg (11.1/9.0 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (14.5/10.8 mmHg) u valsartan 320 mg (13.7/11.3 mmHg). Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni diastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (85%) u 320/12.5 mg (83%) meta mqabbla ma' placebo (45%) u mal-monoterapija rispettivi tagħhom, i.e., hydrochlorothiazide 12.5 mg (60%), hydrochlorothiazide 25 mg (66%), u valsartan 320 mg (69%).

Fi prova *double-blind, randomised*, ikkontrollata b'mod attiv f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq valsartan 320 mg, tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja kien osservat kemm bit-tahlita ta' valsartan/ hydrochlorothiazide

320/25 mg (15.4/10.4 mmHg) kif ukoll b'valsartan/ hydrochlorothiazide 320/12.5 mg (13.6/9.7 mmHg) meta mqabbla ma' valsartan 320 mg (6.1/5.8 mmHg). Id-differenza fit-tnaqqis tal-pressjoni sistolika bejn id-dozi ta' 320/25 mg u 320/12.5 mg ukoll lahqet sinifikat statistiku. Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni dijastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (75%) u 320/12.5 mg (69%) meta mqabbla ma' valsartan 320 mg (53%).

Fi prova b'disinn ta' fattur, *double-blind, randomised*, ikkontrollata bi placebo li qabblet diversi taħlitiet ta' dozi ta' valsartan/ hydrochlorothiazide mal-komponenti rispettivi tagħhom, kien osservat tnaqqis oghla b'mod sinifikanti fil-pressjoni sistolika/dijastolika medja bit-taħlita ta' valsartan/ hydrochlorothiazide 320/12.5 mg (21.7/15.0 mmHg) u 320/25 mg (24.7/16.6 mmHg) meta mqabbel ma' placebo (7.0/5.9 mmHg) u l-monoterapija rispettivi tagħhom, i.e., hydrochlorothiazide 12.5 mg (11.1/9.0 mmHg), hydrochlorothiazide 25 mg (14.5/10.8 mmHg) u valsartan 320 mg (13.7/11.3 mmHg). Flimkien ma' dan, perċentwal oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti kellhom rispons (pressjoni dijastolika <90 mmHg jew tnaqqis ≥ 10 mmHg) b'valsartan/hydrochlorothiazide 320/25 mg (85%) u 320/12.5 mg (83%) meta mqabbla ma' placebo (45%) u mal-monoterapija rispettivi tagħhom, i.e., hydrochlorothiazide 12.5 mg (60%), hydrochlorothiazide 25 mg (66%), u valsartan 320 mg (69%).

Tnaqqis tal-potassium fis-serum li jiddependi mid-doża seħh fi studji kkontrollati b'valsartan + hydrochlorothiazide. Tnaqqis tal-potassium fis-serum seħh b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li ngħataw 25 mg hydrochlorothiazide milli f'dawk li ngħataw 12.5 mg hydrochlorothiazide. Fi provi kliniċi kkontrollati b'valsartan/ hydrochlorothiazide l-effett li hydrochlorothiazide jibaxxi l-potassium tnaqqas mill-effett li valsartan ma jitlef il-potassium.

L-effetti ta' valsartan mogħti flimkien ma' hydrochlorothiazide fuq il-gid għall-mortalità u l-morbożità kardjovaskulari mhumex magħrufa bħalissa. Studji epidemjoloġiċi wrew li kura fit-tul b'hydrochlorothiazide tnaqqas ir-riskju ta' mortalità u morbożità kardjovaskulari.

Valsartan

Valsartan huwa antagonist qawwi u speċifiku tar-riċettur ta' angiotensin II (Ang II) attiv b'mod orali. Huwa jaħdem b'mod selettiv fuq is-sottotip ta' riċettur AT₁, li huwa responsabbli għall-azzjonijiet magħrufa ta' angiotensin II. Iz-żjieda fil-livelli fil-plażma ta' Ang II wara l-imblokk tar-riċettur AT₁ permezz ta' valsartan jista' jstimola r-riċettur AT₂ li mhux imblokkat, li jidher li jikkontrobilanċja l-effett tar-riċettur AT₁. Valsartan ma jurix attività agonista parzjali fir-riċettur AT₁ u għandu affinità ferm aktar oghla (madwar 20,000 darba) għar-riċettur AT₁ milli għar-riċettur AT₂. Valsartan mhux magħruf li jehel jew jimblokka riċetturi ta' ormoni oħra jew kanali tal-joni magħrufa li huma importanti fir-regolazzjoni kardjovaskulari.

Valsartan ma jinibixxix ACE (magħruf ukoll bħala kininase II) li jaqleb Ang I għal Ang II u jiddegrada bradykinin. Peress li m'hemmx effett fuq ACE u l-ebda żjieda fil-qawwa ta' bradykinin jew tas-sustanza P, antagonisti ta' angiotensin II mhux probabbli li jkunu assoċjati ma' sogħla. Fi provi kliniċi fejn valsartan kien imqabbel ma' inibitur ta' ACE, l-inċidenza ta' sogħla xotta kienet inqas b'mod sinifikanti ($P < 0.05$) f'pazjenti kkurati b'valsartan meta mqabbel ma' dawk ikkurati b'inibitur ta' ACE (2.6% kontra 7.9% rispettivament). Fi prova klinika ta' pazjenti b'passat ta' sogħla xotta waqt terapija b'inibitur ta' ACE, 19.5% ta' l-individwi fil-prova li rċewew valsartan u 19.0% ta' dawk li rċewew diuretiku thiazide kellhom esperjenza ta' sogħla meta mqabbel ma' 68.5% ta' dawk ikkurati b'inibitur ta' ACE ($P < 0.05$).

L-għoti ta' valsartan lill-pazjenti bi pressjoni għolja jwassal fi tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm mingħajr effett fuq ir-rata tal-polz. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, wara l-għoti ta' doża wahda, il-bidu ta' l-attività li tbaxxi l-pressjoni għolja sseħh fi żmien sagħtejn, u l-massimu ta' tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm jintlaħaq fi żmien 4-6 sigħat. L-effett li jibaxxi l-pressjoni għolja jippersisti għal aktar minn 24 siegħa wara d-dożaġġ. Waqt dożaġġ ripetut, l-ogħla tnaqqis fil-pressjoni bi kwalunkwe doża

ġeneralment jintlahaq fi żmien 2–4 ġimgħat u jippersisti waqt terapija fit-tul. F'tahlita ma' hydrochlorothiazide, jinkiseb tnaqqis addizzjonali sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm.

Twaqqif f'daqqa ta' valsartan ma kienx assoċjat ma' dehra mill-ġdid ta' pressjoni għolja jew avvenimenti kliniċi avversi oħra.

F'pazjenti bi pressjoni għolja b'dijabete tat-tip 2 u b'mikroalbuminurja, valsartan intwera li jnaqqas it-tnehhija ta' l-albumina fl-awrina. L-istudju MARVAL (*Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) iavaluta t-tnaqqis fit-tnehhija ta' l-albumina fl-awrina (UAE) b'valsartan (80-160 mg/od) kontra amlodipine (5-10 mg/od), f'332 pazjent b'dijabete tat-tip 2 (età medja: 58 sena; 265 raġel) b'mikroalbuminurja (valsartan: 58 µg/min; amlodipine: 55.4 µg/min), bi pressjoni tad-demmm normali jew għolja u b'funzjoni renali ppreservata (krejatinina fid-demmm <120 µmol/l). Wara 24 ġimgħa, l-UAE kienet imnaqqsa ($p < 0.001$) b'42% (–24.2 µg/min; 95% CI: –40.4 sa –19.1) b'valsartan u b'madwar 3% (–1.7 µg/min; 95% CI: –5.6 sa 14.9) b'amlodipine minkejja rati simili ta' tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm fiż-żewġ gruppi. L-istudju *Diovan Reduction of Proteinuria* (DROP) komplja jeżamina l-effikaċja ta' valsartan biex inaqqas l-UAE f'391 pazjent bi pressjoni għolja (BP=150/88 mmHg) u b'dijabete tat-tip 2, albuminurja (medja=102 µg/min; 20-700 µg/min) u b'funzjoni renali ppreservata (medja tal-krejatinina fis-serum = 80 µmol/l). Il-pazjenti kienu *randomised* għal waħda minn 3 dozi ta' valsartan (160, 320 u 640 mg/od) u kkurati għal 30 ġimgħa. L-iskop ta' l-istudju kien li jiddetermina l-aħjar doża ta' valsartan biex inaqqas l-UAE f'pazjent bi pressjoni għolja b'dijabete tat-tip 2. Wara 30 ġimgħa, il-persentaġġ tal-bidla fil-UAE kien imnaqqas b'mod sinifikanti b'36% mil-linja bażi b'valsartan 160 mg (95%CI: 22 sa 47%), u b'44% b'valsartan 320 mg (95%CI: 31 sa 54%). Kien konkluż li 160-320 mg ta' valsartan iproduċa tnaqqis ta' rilevanza klinika fil-UAE f'pazjent bi pressjoni għolja b'dijabete tat-tip 2.

Hydrochlorothiazide

Is-sit ta' azzjoni ta' dijuretiċi thiazide huwa primarjament fit-tubu żgħir konvolut l-aktar imbiegħed tal-kilwa. Intwera li hemm riċettur li għandu affinità kbira fil-kortiċi tal-kilwa bħala s-sit ta' twaħhil primarju għall-azzjoni tad-dijuretiku thiazide u inibizzjoni tat-trasport ta' NaCl fit-tubu żgħir konvolut l-aktar imbiegħed. Il-mod kif jahdmu t-thiazides huwa permezz ta' inibizzjoni tas-*symporter* ta' Na^+Cl^- forsi billi jikkompetu għas-sit ta' Cl^- , b'hekk jaffettwaw il-mekkaniżmi ta' assorbiment mill-ġdid tal-elettroliti: jżidu b'mod dirett it-tnehhija ta' sodium u chloride bejn wiehied u iehor f'ammonti ekwivalenti, u b'mod indirett permezz ta' din l-azzjoni dijuretika jnaqqsu l-volum tal-plażma, b'konsegwenza ta' żidiet fl-attività ta' renin fil-plażma, sekrezzjoni ta' aldosterone u telf ta' potassium mal-awrina, u tnaqqis fil-potassium tas-serum. Ir-rabta bejn renin u angiotensin hija medjata minn angiotensin II, għalhekk bl-ghoti flimkien ma' valsartan it-tnaqqis fil-potassium tas-serum jidher anqas kif jiġi osservat b'monoterapija ta' hydrochlorothiazide.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Valsartan/hydrochlorothiazide

Id-disponibbiltà sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos b'madwar 30% meta jingħata flimkien ma' valsartan. Il-kinetika ta' valsartan m'hijiex affettwata b'mod qawwi bl-ghoti flimkien ma' hydrochlorothiazide. Din l-interazzjoni osservata m'għandha l-ebda impatt fuq l-użu ta' valsartan ma' hydrochlorothiazide, minhabba li provi kliniċi kkontrollati wrew effett ta' kontra l-pressjoni ċar, akbar minn dak li jinkiseb meta kull sustanza tingħata għaliha waħedha, jew meta jingħata placebo.

Valsartan

Assorbiment

Wara għoti orali ta' valsartan waħdu, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' valsartan fil-plażma jintlahaq fi żmien 2–4 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta medja hija ta' 23%. L-ikel inaqqas l-espożizzjoni (kif imkejje mill-AUC) għal valsartan b'madwar 40% u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) b'madwar 50%, għalkemm minn madwar 8 h wara d-dożaġġ konċentrazzjonijiet ta' valsartan fil-plażma huma simili għall-gruppi mitmuma u sajma. Madankollu, dan it-tnaqqis fl-AUC mhux akkompanjat minn tnaqqis ta' sinifikanza klinika fl-effett terapewtiku, u għalhekk valsartan jista' jingħata ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' valsartan wara għoti ġol-vini huwa ta' madwar 17-il litru, u dan jindika li ma ssehhx distribuzzjoni estensiva ta' valsartan fit-tessuti. Valsartan huwa mwahhal hafna mal-proteini fis-serum (94–97%), l-aktar ma' l-albumina fis-serum.

Bijotrasformazzjoni

Valsartan ma jiġix bijotrasformat b'mod estensiv peress li madwar 20% biss tad-doża hija rkuprata bħala metaboliti. Metabolit hydroxy kien identifikat fil-plażma f'koncentrazzjonijiet baxxi (inqas minn 10% ta' l-AUC ta' valsartan). Dan il-metabolit mhux attiv farmakoloġikament.

Eliminazzjoni

Valsartan juri kinetika ta' diintegrazzjoni multiesponenzjali ($t_{1/2\alpha} < 1$ h u $t_{1/2\beta}$ madwar 9 h). Valsartan huwa eliminat primarjament fl-ippurgar (madwar 83% tad-doża) u fl-awrina (madwar 13% tad-doża), l-aktar bħala medikina mhux mibdula. Wara għoti ġol-vini, tnehhija mill-plażma ta' valsartan hija madwar 2 l/h u t-tnehhija renali tiegħu hija 0.62 l/h (madwar 30% tat-tnehhija totali). Il-half-life ta' valsartan hija 6 sigħat.

Hydrochlorothiazide

Assorbiment

L-assorbiment ta' hydrochlorothiazide, wara doża mill-halq, huwa mgħaġġel ($t_{\max}$ madwar sagħtejn), b'karatteristiċi ta' assorbiment li jixxiebhu kemm għal formulazzjonijiet ta' suspensjoni kif ukoll ta' pilloli. Bijodisponibbiltà assoluta ta' hydrochlorothiazide hija bejn 60–80% wara għoti mill-halq. Għoti flimkien mal-ikel kien irrappurtat kemm li jżid kif ukoll li jnaqqas id-diponibbiltà sistemika ta' hydrochlorothiazide meta mqabbel ma' stat ta' sawm. Il-kobor ta' dawn l-effetti huwa żgħir u għandu importanza klinika minima. Iż-żieda fil-medja tal-AUC hija lineari u fi proporzjon mad-doża fil-medda terapewtika. M'hemm l-ebda bidla fil-kinetika ta' hydrochlorothiazide b'doži ripetuti, u akkumulazzjoni hija minima meta d-doża tingħata darba kuljum.

Distribuzzjoni

Il-kinetika tad-distribuzzjoni u l-eliminazzjoni kienet ġeneralment deskritta permezz ta' funzjoni ta' tnaqqis bi-esponentali. Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher huwa ta' 4–8 l/kg.

Hydrochlorothiazide li jiċċirkola huwa mwahhal mal-proteini fis-serum (40–70%), l-aktar mal-albumina fis-serum. Hydrochlorothiazide jakkumula wkoll fl-eritrociti f'livell ta' madwar 1.8 drabi aktar mill-livell fil-plażma.

Eliminazzjoni

Għal hydrochlorothiazide, >95% tad-doża assorbita tiġi mnehhija bħala sustanza mhux mibdula fl-awrina. It-tnehhija renali hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal got-tubu żgħir renali. Il-half-life terminali hija bejn 6-15 –il siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Espozizzjoni sistemika kemmxejn oghla għal valsartan kienet osservata f'xi individwi anzjani meta mqabbel ma' individwi iżgħar; iżda, dan ma ntweriex li għandu xi sinifikanza klinika.

Tagħrif limitat jissuggerixxi li t-tnehhija sistemika ta' hydrochlorothiazide tonqos kemm f'individwi anzjani b'saħħithom kif ukoll f'dawk bi pressjoni għolja meta mqabbla ma' voluntiera żgħar b'saħħithom.

Indeboliment renali

Bid-doża rrakkomandata ta' Diovan Comp l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina minn 30–70 ml/min.

F'pazjenti b'indeboliment renali qawwi (tnehhija tal-kreatinina ta' <30 ml/min) u f'pazjenti li qed jagħmlu d-dijalisi ma huwa disponibbli l-ebda tagħrif għal Diovan Comp. Valsartan jehel hafna mal-

proteini fil-plażma u ma jitneħħiex bid-dijalisi, filwaqt li t-tneħħija ta' hydrochlorothiazide tinkiseb bid-dijalisi.

Tneħħija renali ta' hydrochlorothiazide hija magħmula minn filtrazzjoni passiva u sekrezzjoni attiva għal got-tubu żgħir renali. Kif mistenni minn sustanza li titneħħha kważi b'mod esklussiv mill-kilwa, il-funzjoni renali għandha effett qawwi fuq il-kinetika ta' hydrochlorothiazide (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment epatiku

Fi prova ta' farmakokinetika f'pazjenti b'disfunzjoni epatika ħafifa (n=6) sa moderata (n=5), esponiment

għal valsartan żdied madwar darbtejn aktar meta mqabbel ma' voluntiera b'saħħithom.

M'hemmx tagħrif disponibbli dwar l-użu ta' valsartan f'pazjenti b'disfunzjoni epatika qawwija (ara sezzjoni 4.3). Mard epatiku ma jaffettwax b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' hydrochlorothiazide.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Il-possibilità ta' tossiċità tat-tahlita ta' valsartan - hydrochlorothiazide wara għoti mill-ħalq kien investigat fil-firien u *l-marmosets* fi studji li damu sejrini sa 6 xhur. Ma hargu l-ebda sejbiet li jeskludu l-użu ta' doži terapewtiċi fil-bniedem.

Il-bidliet magħmula mit-tahlita fl-istudji ta' tossiċità kronika x'aktarx li ġew ikkawżati mill-komponent valsartan. L-organu fil-mira tat-tossiċità kienet il-kilwa, fejn ir-reazzjoni kienet aktar qawwija fil-*marmoset* milli fil-far. It-tahlita wasslet għal ħsara fil-kilwa (nefropatija b'bażolfilja tat-tubi żgħar, urea fil-plażma, kreatinina fil-plażma u potassium fis-serum għolew, żidiet fil-volum tal-awrina u fl-elettroliti fl-awrina minn 30 mg/kg/jum valsartan + 9 mg/kg/jum hydrochlorothiazide fil-firien u 10 + 3 mg/kg/jum fil- *marmosets*), probabbli minhabba emodinamika renali mibdula. Dawn id-doži fil-far, rispettivament, jirrappreżentaw 0.9 u 3.5 drabi l-ogħla doża rrakkomandata fil-bniedem (MRHD) ta' valsartan u hydrochlorothiazide fuq bażi ta' mg/m². Dawn id-doži fil-*marmoset*, rispettivament, jirrappreżentaw 0.3 u 1.2 drabi l-ogħla doża rrakkomandata fil-bniedem (MHRD) ta' valsartan u hydrochlorothiazide fuq bażi ta' mg/m². (Il-kalkulazzjonijiet jassumu doża mill-ħalq ta' 320 mg/jum valsartan flimkien ma' 25 mg/jum hydrochlorothiazide u pazjent ta' 60-kg.)

Doži għoljin tat-tahlita ta' valsartan - hydrochlorothiazide ikkawżaw tnaqqis fl-indiċi taċ-ċelluli ħomor tad-dem (għadd ta' ċelluli ħomor, emoglobina, ematokrit, minn 100 + 31 mg/kg/jum fil-firien u 30 + 9 mg/kg/jum fil-*marmosets*). Dawn id-doži fil-far, rispettivament, jirrappreżentaw 3.0 u 12-il darba l-ogħla doża rrakkomandata fil-bniedem (MRHD)) ta' valsartan u hydrochlorothiazide fuq bażi ta' mg/m². Dawn id-doži fil-*marmoset*, rispettivament, jirrappreżentaw 0.9 u 3.5 drabi l-ogħla doża rrakkomandata fil-bniedem (MHRD) ta' valsartan u hydrochlorothiazide fuq bażi ta' mg/m². (Il-kalkulazzjonijiet jassumu doża mill-ħalq ta' 320 mg/jum valsartan flimkien ma' 25 mg/jum hydrochlorothiazide u pazjent ta' 60-kg.)

Fil-*marmosets*, ħsara kienet osservata fil-mukuża tal-istonku (minn 30 + 9 mg/kg/jum). Fil-kilwa, it-tahlita wasslet ukoll għal iperplasja tal-fergħat żgħar tal-arterji li jiehdu l-ġewwa (f'doża ta' 600 + 188 mg/kg/jum fil-firien u minn 30 + 9 mg/kg/jum fil-*marmosets*). Dawn id-doži fil-*marmoset*, rispettivament, jirrappreżentaw, 0.9 u 3.5 drabi l-ogħla doża rrakkomandata fil-bniedem (MRHD) ta' valsartan u hydrochlorothiazide fuq bażi ta' mg/m². Dawn id-doži fil-far, rispettivament, jirrappreżentaw 18 u 73 darba l-ogħla doża rrakkomandata fil-bniedem (MRHD) ta' valsartan u hydrochlorothiazide fuq bażi ta' mg/m². (Il-kalkulazzjonijiet jassumu doża mill-ħalq ta' 320 mg/jum valsartan flimkien ma' 25 mg/jum hydrochlorothiazide u pazjent ta' 60-kg.)

L-effetti msemmija hawn fuq jidru li huma minhabba l-effetti farmakoloġiċi ta' doži għoljin ta' valsartan (imblukkar ta' inibizzjoni tar-rehi ta' renin indott minn angiotensin II, b'stimulazzjoni taċ-ċelluli li jipproduċu r-renin) u jseħhu wkoll b'inibituri ACE. Dawn is-sejbiet jidhru li m'għandhom l-ebda rilevanza għall-użu ta' doži terapewtiċi ta' valsartan fil-bniedem.

It-tahlita ta' valsartan - hydrochlorothiazide ma kinitx ittestjata għal riskju ta' mutazzjonijiet, ksur fil-kromosomi jew riskju ta' kanċer, minhabba li m'hemmx evidenza ta' interazzjoni bejn iż-żewġ sustanzi. Madankollu, dawn it-testijiet saru b'mod separat b'valsartan u hydrochlorothiazide, u ma pproduċew l-ebda evidenza ta' riskju ta' mutazzjoni, ksur fil-kromosomi jew riskju ta' kanċer.

Fil-firien, dozi tossiċi għall-omm (600 mg/kg/kuljum) waqt l-aħħar granet tat-tqala u treddieġh wasslu għal sopravivenza aktar baxxa, żjieda aktar baxxa fil-piż u ttardjar fl-iżvilupp (stakkar tal-parti ta' barra tal-widna u ftuħ tal-kanal tal-widna) fil-frieħ (ara sezzjoni 4.6). Fil-firien dawn id-doži (600 mg/kg/kuljum) huma madwar 18-il darba oghla mid-doża massima rrakkomandata fil-bniedem fuq bażi ta' mg/m² (kalkulazzjonijiet jassumu doża orali ta' 320 mg/kuljum u pazjent ta' 60-kg). Sejbiet jixxiebbu intwerew b'valsartan/hydrochlorothiazide fil-firien u l-fniek. Fl-istudji tal-iżvilupp tal-embriju u l-fetu (Segment II) b'valsartan/hydrochlorothiazide fil-far u l-fenek, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġenicità; mandankollu, tossicità tal-fetu assoċjata ma' tossicità tal-omm kienet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.2 Inkompatibilitajiet

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

[Biex timentela mill-pajjiż partikolari]

TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 80 mg/12.5 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 160 mg/12.5 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 160 mg/25 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 320 mg/12.5 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 320 mg/25 mg miksijin b'rita
Valsartan/hydrochlorothiazide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg valsartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.
Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg valsartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.
Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg valsartan u 25 mg hydrochlorothiazide.
Kull pillola miksija b'rita fiha 320 mg valsartan u 12.5 mg hydrochlorothiazide.
Kull pillola miksija b'rita fiha 320 mg valsartan u 25 mg hydrochlorothiazide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhix mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 80 mg/12.5 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 160 mg/12.5 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 160 mg/25 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 320 mg/12.5 mg miksijin b'rita
Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) pilloli ta' 320 mg/25 mg miksijin b'rita
Valsartan/hydrochlorothiazide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) **pilloli ta' 80 mg/12.5 mg miksijin b'rita**

Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) **pilloli ta' 160 mg/12.5 mg miksijin b'rita**

Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) **pilloli ta' 160 mg/25 mg miksijin b'rita**

Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) **pilloli ta' 320 mg/12.5 mg miksijin b'rita**

Diovan Comp u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I) **pilloli ta' 320 mg/25 mg miksijin b'rita**

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Valsartan/hydrochlorothiazide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieq imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Diovan Comp u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Diovan Comp
3. Kif għandek tiehu Diovan Comp
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Diovan Comp
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU DIOVAN COMP U GħALXIEX JINTUŻA

Pilloli Diovan Comp miksijin b'rita fihom żewġ sustanzi attivi msejha valsartan u hydrochlorothiazide. Iż-żewġ sustanzi jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja.

- **Valsartan** jagħmel parti minn klassi ta' mediċini magħrufa bħala "antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II", li jgħinu biex jikkontrollaw pressjoni għolja tad-demmm. Angiotensin II huwa sustanza fil-ġisem li jikkawża lill-vini u l-arterji biex jidjiequ, u b'hekk jikkawża żjieda fil-pressjoni tad-demmm tiegħek. Valsartan jaħdem billi jimblokka l-effett ta' angiotensin II. Bħala riżultat, il-vini u l-arterji jirrilassaw u l-pressjoni tad-demmm titbaxxa.
- **Hydrochlorothiazide** jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha dijuretiċi thiazide (magħrufa wkoll bħala "pilloli tal-awrina"). Hydrochlorothiazide jżid l-ammont ta' awrina li tintgħamel, li wkoll ibaxxi l-pressjoni.

Diovan Comp jintuża biex jikkura pressjoni għolja li mhijiex ikkontrollata b'mod adegwat b'sustanza waħda waħda.

Pressjoni tad-demmm għolja żżid il-piż fuq il-qalb u l-arterji. Jekk ma tiġix ikkurata tista' tagħmel ħsara lill-vini u l-arterji tad-demmm fil-moħħ, qalb, u kliewi, u tista' twassal għal puplesija, insuffiċjenza tal-qalb, jew insuffiċjenza tal-kliewi. Pressjoni tad-demmm għolja żżid ir-riskju ta' attakki tal-qalb. It-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm tiegħek għan-normal inaqqas ir-riskju li jiżviluppaw dawn id-disturbi.

2. QABEL MA TIEHU DIOVAN COMP

Tiehu Diovan Comp:

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal valsartan, hydrochlorothiazide, derivattivi ta' sulphonamide (sustanzi relatati b'mod kimiku ma' hydrochlorothiazide) jew għal

- xi wiehed mis-sustanzi l-oħra ta' Diovan Comp.
- jekk inti għandek **aktar minn 3 xhur tqala** (huwa aħjar ukoll li tevita li tiehu Diovan Comp. fil-bidu tat-tqala – ara s-sezzjoni dwar it-tqala).
- jekk għandek mard **qawwi** tal-fwied.
- jekk għandek mard **qawwi** tal-kliewi.
- jekk inti ma tistax tghaddi l-awrina.
- jekk inti kkurat b'kilwa artifiċjali.
- jekk il-livell ta' potassium jew ta' sodium fid-demmm tiegħek huwa aktar baxx min-normal, jew jekk il-livell ta' calcium fid-demmm tiegħek huwa oghla min-normal minkejja l-kura.
- jekk inti għandek il-gotta.

Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, tihux din il-mediċina u kellem lit-tabib tiegħek.

Oqghod attent hafna b'Diovan Comp

- jekk inti qed tiehu mediċini li ma jtilfux il-potassium, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium jew xi mediċini oħra li jzidu l-potassium fid-demmm tiegħek bħal heparin. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja l-ammont ta' potassium fid-demmm tiegħek b'mod regolari.
- jekk inti għandek livelli baxxi ta' potassium fid-demmm tiegħek.
- jekk inti għandek dijarea jew rimettar qawwi.
- jekk inti qed tiehu dozi għoljin ta' pilloli tal-awrina (dijuretiċi).
- jekk inti għandek mard qawwi tal-qalb.
- jekk inti ssofri minn tidjiq tal-arterja tal-kilwa.
- jekk inti dan l-aħħar irċevejt kilwa ġdida.
- jekk issofri minn iperaldosteroniżmu. Din hija marda fejn il-glandoli adrenali tiegħek jipproduċu ammont żejjed ta' l-ormon aldosterone. Jekk dan jgħodd għalik, l-użu ta' Diovan Comp mhux irrakkomandat.
- jekk inti għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi.
- jekk inti għandek deni, raxx u uġiħ fil-ġogi, li jistgħu jkunu sinjali ta' lupus erythematosus sistemiku (SLE, marda hekk imsejha awtoimmuni).
- jekk inti għandek id-dijabete, il-gotta, livelli għoljin ta' kolesterol jew ta' xahmijiet fid-demmm tiegħek.
- jekk inti qatt kellek reazzjonijiet allergiċi bl-użu ta' sustanzi oħra minn din il-klassi (antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II) li jbaxxu l-persjoni jew jekk għandek allergija jew aźma.
- jista' jikkawża żieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx.

L-użu ta' Diovan Comp fit-tfal u fl-adoloxxenti (taħt it-18-il sena) mhuwiex irrakkomandat..

Għandek tgħid it-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila (jew tista' toħroġ tqila). Diovan Comp mhux irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed jekk inti għandek aktar minn 3 xhur tqala, peress li jista' jikkawża ħsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża f'dak l-istadju (ara s-sezzjoni tat-tqala).

Meta tiehu mediċini oħra

Jekk joghġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hađt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

L-effett tal-kura jista' jkun influwenzat jekk Diovan Comp jittiehed flimkien ma' ċertu mediċini oħra. Jista' jkun meħtieġ li tinbidel id-doża, li jittiehdu prekawżjonijiet oħra, jew f'xi każijiet li jitwaqqaf it-teħid ta' wahda mill-mediċini. Dan speċjalment japplika għall-mediċini li ġejjin:

- lithium, mediċina użata biex tikkura xi tipi ta' mard psikjatriku

- mediċini li jaffettwaw jew li jistgħu jiġu affettwati mill-livelli tal-potassium fid-demm, bħal digoxin, mediċina li tikkontrolla r-ritmu tal-qalb, xi mediċini antipsikotiċi
- mediċini oħra li jistgħu jżidu l-ammont ta' potassium fid-demm tiegħek, bħal supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, mediċini li ma jtilfux il-potassium, heparin
- mediċini oħra li jistgħu jnaqqsu l-ammont ta' potassium fid-demm tiegħek, bħal kortikosteroidi, xi lassattivi
- dijuretiċi (pilloli tal-awrina), mediċini għall-kura tal-gotta, bħal allopurinol, vitamina D terapewtika u supplimenti tal-calcium, mediċini għall-kura tad-dijabete (sustanzi mill-ħalq jew insulini)
- mediċini oħra li jbaxxulek il-pressjoni, bħal imblokkaturi beta jew methyldopa, jew mediċini li jdejqu l-vini u l-arterji tiegħek jew jistimulawlek qalbek, bħal noradrenaline jew adrenaline
- mediċini biex iżidu l-livelli ta' zokkor fid-demm, bħal diazoxide
- mediċini biex jikkuraw il-kanċer, bħal methotrexate jew cyclophosphamide
- mediċini li jmewtu l-uġiġħ
- mediċini tal-artrite
- mediċini li jirrilassaw il-muskoli, bħal tubocurarine
- mediċini antikolinergiki, bħal atropine jew biperiden
- amantadine (mediċina li tintuża biex tilqa' kontra l-influenza)
- cholestyramine u colestipol (mediċini li jintużaw biex jikkuraw livelli għoljin ta' xaħam fid-demm)
- ciclosporin, mediċina li tintuża għat-trapjanti tal-organi biex jiġi evitat ir-riġett ta' organu
- xi antibijotiċi (tetracyclines), anestetiki u sedattivi
- carbamazepine, mediċina li tintuża biex tikkura kundizzjonijiet ta' aċċessjonijiet

Meta tiehu Diovan Comp ma' l-ikel u max-xorb

Tista' tiehu Diovan Comp ma' l-ikel jew mingħajr ikel.

Evita li tixrob l-alkohol sakemm tkellem lit-tabib tiegħek. L-alkohol jista' jġieghel il-pressjoni tiegħek titbaxxa aktar u/jew iżid ir-riskju li tkun stordut jew thoss li se jtik hass ħazin.

Tqala u treddiġħ

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

• Għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk tahseb li inti tqila (jew tista' tohroġ tqila)

It-tabib tiegħek normalment se javżak biex tieqaf tiehu Diovan Comp qabel ma tohroġ tqila jew hekk kif tkun taf li inti tqila, u se javżak biex tiehu mediċina oħra minflok Diovan Comp. Diovan Comp mhux irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'għandux jittiehed meta jkun hemm aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jikkawża hsara serja lit-tarbija tiegħek jekk jintuża wara t-tielet xahar ta' tqala.

• Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew se tibda tredda'

Diovan Comp mhux irrakkomandat għall-ommijiet li qed iredgħu, u t-tabib tiegħek jista' jagħzel kura oħra għalik jekk tixtieq tredda', speċjalment jekk it-tarbija tiegħek għadha titwieled, jew twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

Qabel ma ssuq vettura, tuża għodda jew thaddem magni, jew tagħmel attivitajiet oħra li jehtiegu konċentrazzjoni, kun ċert li taf kif Diovan Comp jaffettwak. Bħal ħafna mediċini oħra wżati għall-kura ta' pressjoni tad-demm għolja, f'każijiet rari Diovan Comp jista' jikkawża sturdament u jaffettwa l-hila biex tikkonċentra.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Diovan Comp

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

3. KIF GHANDEK TIEHU DIOVAN COMP

Dejjem ghandek tiehu Diovan Comp skond il-parir eżatt tat-tabib. Dan jghinek tikseb l-ahjar riżultati u tnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Persuni bi pressjoni tad-demmi gholja hafna drabi ma jinnutaw l-ebda sinjal ta' din il-problema. Hafna jistgħu jhossuhom pjuttost normali. Minhabba f'dan huwa importanti hafna li żżomm l-appuntamenti mat-tabib tieghek anki jekk thossok tajjeb.

It-tabib tieghek se jghidlek eżatt kemm il-pillola ta' Diovan Comp ghandek tiehu. Skond kif inti tirrispondi għall-kura, it-tabib tieghek jista' jissuggerixxi doża oghla jew aktar baxxa.

- Id-doża tas-soltu ta' Diovan Comp hija pillola waħda kuljum.
- Tibdilx id-doża jew tiegħaf tiehu l-pilloli mingħajr ma tiehu l-parir tat-tabib tieghek.
- Din il-medicina għandha tittiehed kuljum fl-istess hin, generalment filgħodu.
- Inti tista' tiehu Diovan Comp ma' l-ikel jew mingħajr ikel.
- Ibla' l-pillola ma' tazza ilma.

Jekk tiehu Diovan Comp aktar milli suppost

Jekk ikollok sturdament qawwi u/jew hażen, imtedd u kellew lit-tabib tieghek minnufih. Jekk bi żball hadt pilloli żejda, kellew lit-tabib, spizjar jew sptar tieghek.

Jekk tinsa tiehu Diovan Comp

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar. Madankollu, jekk ikun kważi sar il-hin għad-doża li jmiss tieghek, aqbez id-doża li tlift. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu Diovan Comp

Il-waqfien tal-kura tieghek b'Diovan Comp jista' jikkawża rkadar tal-pressjoni għolja tieghek. Twaqqafx it-tehid tal-medicina tieghek sakemm ma jghidlekx hekk it-tabib tieghek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina oħra, Diovan Comp jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jsejnu b'ċertu frekwenzi, li huma definiti kif ġej:

- komuni hafna: jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 li qed jużawh
- komuni: jaffettwaw minn persuna waħda sa 10 minn kull 100 li qed jużawh
- mhux komuni: jaffettwaw minn persuna waħda sa 10 minn kull 1,000 li qed jużawh
- rari: jaffettwaw minn persuna waħda sa 10 minn kull 10,000 li qed jużawh
- rari hafna: jaffettwaw inqas minn persuna waħda minn kull 10,000 li qed jużawh
- mhux magħruf: il-frekwenza ma tistax tigi stmata mit-tagħrif disponibbli

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jkollhom bżonn attenzjoni medika minnufih:

Inti għandek tara t-tabib tieghek minnufih jekk tesperjenza sintomi ta' angjoedima, bhal:

- nefha fil-wieċ, ilsien jew farinġi
- diffikultà biex tibra'
- horriqija u diffikultajiet biex tiehu n-nifs

Effetti sekundarji ohra jinkludu:

Mhux komuni

- sogħla
- pressjoni baxxa
- thoss sturdament jew mejt
- deidrazzjoni (b'sintomi ta' ghatx, halq u lsien xotti, ma' tghaddix l-awrina frekwenti, awrina skura, ġilda xotta)
- uġiġh fil-muskoli
- gheja
- tnemnim jew titrix
- vista mċajpra
- hsejjes (eż. tisfir, žanżin) fil-widnejn

Rari ħafna

- sturdament
- dijarea
- uġiġh fil-ġogi

Mhux magħruf

- tbatija biex tieħu n-nifs
- l-ghamil tal-awrina jonqos b'mod qawwi
- livell baxx ta' sodium fid-demmm (xi drabi bi tqalligh, gheja, konfużjoni, telqa tal-ġisem mingħajr mard, aċċessjonijiet)
- livell baxx ta' potassium fid-demmm (xi drabi bi dgħufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, ritmu tal-qalb mhux normali)
- livell baxx ta' ċelluli bojod fid-demmm (b'sintomi bħal deni, infezzjonijiet fil-ġilda, uġiġh fil-ġriżmejn jew ulċeri fil-halq minħabba infezzjonijiet, dgħufija)
- il-livell ta' bilirubin fid-demmm jiżdied (li jista', f'każijiet rari, jikkawża sfurija fil-ġilda u fl-abjad tal-ġhajnejn)
- il-livell ta' nitrogen tal-urea fid-demmm u l-kreatinina fid-demmm jiždied (li jistgħu jindikaw funzjoni mhux normali tal-kliwi)
- il-livell ta' uric acid fid-demmm jiżdied (li jista', f'każijiet rari, jikkawża l-gotta)
- sinkope (ħass ħażin)

Effetti sekundarji rrappurtati b'valsartan jew b'hydrochlorothiazide wahedhom, iżda mhux osservati b'Diovan Comp:

Valsartan

Mhux komuni

- thoss kollox idur bik
- uġiġh fl-addome

Mhux magħruf

- raxx fil-ġilda bil-ħakk jew mingħajru flimkien ma' xi whud mis-sinjali jew sintomi li ġejjin: deni, uġiġh fil-ġogi, uġiġh fil-muskoli, għoqod tal-limfa minfuħa u/jew sintomi bħal tal-influwenza
- raxx, tbajja' tondi vjola fl-aħmar, deni, ħakk (sintomi ta' infjammazzjoni tal-vini u tal-arterji)
- livell baxx ta' plejtlits fid-demmm (xi drabi bi fsada mhux tas-soltu jew tbengil)
- livell għoli ta' potassium fid-demmm (xi drabi bi spażmi fil-muskoli, ritmu tal-qalb mhux normali)

- reazzjonijiet allergiċi (b'sintomi bħal raxx, ħakk, horriqija, tbatija biex tiehu n-nifs jew biex tibra', sturdament)
- nefha l-aktar tal-wiċċ u l-gerżuma; raxx; ħakk
- livelli oġġla ta' valuri tal-funzjoni tal-fwied
- il-livell ta' emoglobina fid-demmi jonqos u l-perċentwal ta' ċelluli ħomor fid-demmi jonqos (li t-tnejn li huma jistgħu, f'każijiet rari, jikkawżaw anemija)
- insuffiċjenza tal-kliewi

Hydrochlorothiazide

Komuni

- raxx bil-ħakk u tipi oħra ta' raxx
- tnaqqis fl-aptit
- tqalligh ħafif u rimettar
- ħass ħażin, ħass ħażin kif tqum bilwieqfa
- impotenza

Rari

- nefha u bzieżaq fil-ġilda (minħabba zieda fis-sensittività għax-xemx)
- stitikezza, skomfort fl-istonku jew fl-imsaren, disturbi fil-fwied (il-ġilda jew l-abjad tal-ghajnejn jisfaru)
- taħbit tal-qalb irregolari
- uġigh ta' ras
- disturbi fl-irqad
- burdata ta' dwejjaq (depressjoni)
- livell aktar baxx ta' plejtlits fid-demmi (xi drabi bi fsada jew tbenġil taht il-ġilda)

Rari ħafna

- infjammazzjoni tal-vini u l-arterji b'sintomi bħal raxx, tbatija tondi vjola fl-aħmar, deni
- ħakk jew ġilda ħamra
- bzieżaq fix-xofftejn, fl-ghajnejn jew fil-ħalq
- titqaxxar il-ġilda
- deni
- raxx fil-wiċċ assoċjat ma' uġigh fil-ġogi
- disturb fil-muskoli
- deni (lupus erythematosus tal-ġilda)
- uġigh qawwi fin-naħa ta' fuq tal-istonku; livelli baxxi jew nuqqas ta' ċelluli tad-demmi differenti
- reazzjonijiet allergiċi qawwija
- tbatija biex tiehu n-nifs
- infezzjoni fil-pulmun; qtugħ ta' nifs

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAHŻEN DIOVAN COMP

- Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhri mit-tfal.
- Tużax Diovan Comp wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett. Id-data ta' skadenza tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- [Stqarrijiet ta' kundizzjonijiet ta' ħażna - Biex timtela mill-pajjiż partikolari].
- Tużax Diovan Comp jekk tinnota li l-pakkett għandu l-ħsara jew juri sinjali li nfetħ.

- Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Diovan Comp

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Id-Dehra ta' Diovan Comp u l-kontenuti tal-pakkett

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-Istati Membri ta' l-EEA b'dawn l-ismijiet:

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f' {XX/SSSS}.

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]