

BIJLAGE I

**LIJST MET DE NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTES VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tableten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tableten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tableten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	filmomhulde tableten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	filmomhulde tableten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tableten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tableten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tableten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	filmomhulde tableten	oraal
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	filmomhulde tableten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovane 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovane 320/12,5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochloorthiazide	Co- Novacard 80/12,5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochloorthiazide	Co- Novacard 160/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
België	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochloorthiazide	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Bulgarije	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Cyprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Cyprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Cyprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Tsjechië	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tsjechië	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Tsjechië	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tsjechië	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Tsjechië	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tsjechië	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Denemarken	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
France	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Frankrijk	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Duitsland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Griekenland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Hongarije	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
IJsland	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Ierland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Italië	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochloorthiazide	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Italië	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochloorthiazide	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochloorthiazide	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochloorthiazide	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Italië	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochloorthiazide	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Italië	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochloorthiazide	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Litouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Litouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Litouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Nederland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Nederland	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlo orthiazide	Co-Diovan	80/12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Roemenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimate filmate	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Roemenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimate filmate	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Roemenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimate filmate	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Slowakije	Novartis s.r.o. Prague Tsjechië	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Slowakije	Novartis s.r.o. Prague Tsjechië	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Slowakije	Novartis s.r.o. Prague Tsjechië	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Spanje	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + hydrochloorthiazide	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

<u>Lidstaat EU / EEA</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>INN</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningweg</u>
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochloorthiazide	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmomhulde tabletten	oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	valsartan + hydrochloorthiazide	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmomhulde tabletten	oraal

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN DIOVAN COMP EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Diovan Comp bevat valsartan en hydrochloorthiazide. Valsartan is een oraal werkzame angiotensine-II-receptorblokker (ARB) en hydrochloorthiazide (HCTZ) is een diureticum. De combinatie is nuttig bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende wordt gereguleerd met valsartan als monotherapie. Het CHMP heeft een aantal verschillen in de productinformatie voor Diovan bestudeerd.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties (zie bijlage III voor de goedgekeurde therapeutische indicaties)

“Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen”

Uit de gegevens afkomstig uit de 2 factoriële klinische fase-III-onderzoeken en 6 klinische fase-III-onderzoeken met niet-respondenten blijkt dat valsartan toegediend in combinatie met HCTZ de bloeddruk verlaagt bij patiënten met essentiële hypertensie zonder extra zorgen ten aanzien van veiligheid en verdraagbaarheid. De werkzaamheid van valsartan/HCTZ bleef langdurig gehandhaafd (1-3 jaar) zonder dat er, vergeleken met kortdurende behandeling, belangrijke ongewenste voorvallen werden waargenomen. De combinatie van valsartan en HCTZ werd in het algemeen goed verdragen, en de profielen van ongewenste voorvallen en bijwerkingen kwamen overeen met die van de farmaceutische klasse. Daarbij zou het veiligheidsprofiel van de bestanddelen als algemeen bekend kunnen worden beschouwd. Uiteindelijk adviseerde het CHMP, overeenkomstig de onlangs afgeronde verwijzingsprocedure voor Cozaar Comp, “angiotensine-II-antagonist” voor deze indicatie te wijzigen in “valsartan”.

Het CHMP heeft het volgende goedgekeurd:

“De Diovan Comp-combinatie met vaste dosis is geïndiceerd voor patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende wordt gereguleerd met valsartan of hydrochloorthiazide als monotherapie.”

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

In deze rubriek signaleerde het CHMP een aantal verschillen.

Het eerste verschil betreft het voorstel om de dosering aan te passen voor de hogere dosissterkten, waarbij wordt benadrukt dat directe overschakeling uitsluitend mag plaatsvinden bij patiënten die valsartan als monotherapie gebruiken. De gegevens uit de twee factoriële onderzoeken en het richtsnoer “Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of hypertension” ondersteunen de directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie van 160/25 mg of 320/12,5-25 mg bij patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende wordt gereguleerd met valsartan of hydrochloorthiazide als monotherapie.

Aangezien het CHMP slechts een geringe onderbouwing vond ter ondersteuning van dit voorstel tot overschakeling van HCTZ als monotherapie op een combinatiebehandeling met 160 of 320 mg valsartan, vond het CHMP dat een stapsgewijze dosistitratie de voorkeur verdiende.

De tweede kwestie die werd aangeroerd in de lijst met openstaande vraagstukken (LoOI, list of outstanding issues), betrof de stapsgewijze titratie. Aangezien een deel van de patiënten bloeddrukregulering zou kunnen bereiken met een dosisverhoging van slechts één van de bestanddelen, en gelet op veiligheidsproblemen in termen van bijwerkingen wanneer dosistitratie van beide bestanddelen wordt toegelaten, adviseerde het CHMP de titratie van slechts één bestanddeel tegelijk.

Het CHMP heeft het volgende goedgekeurd:

“De aanbevolen dosis Diovan Comp X mg/Y mg bedraagt één filmomhulde tablet eenmaal daags. Dosistitratie met de afzonderlijke bestanddelen wordt aanbevolen. In elk geval is optitratie van de afzonderlijke bestanddelen tot de volgende dosis noodzakelijk om het risico van hypotensie en andere ongewenste voorvallen te verlagen.”

Waar klinisch van toepassing, kan directe overstap van monotherapie op de vaste combinatie worden overwogen bij patiënten bij wie de bloeddruk met valsartan of hydrochloorthiazide als monotherapie onvoldoende wordt gereguleerd, mits de aanbevolen volgorde van dosistitratie voor de afzonderlijke bestanddelen wordt gevolgd.

De klinische respons op Diovan Comp moet worden beoordeeld na instelling van de behandeling; als de bloeddruk dan nog steeds niet onder controle is, kan de dosis worden verhoogd door van één van de bestanddelen de dosis te verhogen tot een maximum van Diovan Comp 320 mg/25 mg.”

De derde kwestie betrof het feit dat de huidige samenvatting van de productkenmerken van de procedure van wederzijdse erkenning het gebruik van zowel valsartan/HCTZ 160/25 als 320/25 mg beperkt tot patiënten met een gemiddelde diastolische bloeddruk in zittende positie (MSDBP) van ≥ 100 mmHg. Maar volgens de Europese behandelingsrichtlijnen voor hypertensie (Mancia et al., *Eur Heart J*;28(12):1462-536; 2007) is dit niet langer noodzakelijk. Daarnaast zou rekening moeten worden gehouden met het algehele gunstige baten-risicoprofiel van de combinatie valsartan/HCTZ 160/25 en 320/25 mg.

Om een mogelijk schrappen van de huidige beperking te evalueren, beoordeelde het CHMP de gegevens over werkzaamheid en veiligheid uit een subgroepanalyse bij patiënten met een MSBDP van < 100 mmHg en een MSBDP van ≥ 100 mmHg bij baseline. Gezien het feit dat de behandel-effecten bij patiënten met de hogere bloeddruk bij baseline groter waren, concludeerde het CHMP dat een beperking van het gebruik van valsartan/HCTZ 160/25 en 320/25 mg tot patiënten met een sterk verhoogde bloeddruk niet langer meer geboden is.

De vierde kwestie betrof de tijd van de *maximale effecten*. Het CHMP was het ermee eens dat met alle sterkten in week 4 tot week 8 van de onderzoeken met niet-respondenten een sterkere verlaging van zowel systolische als diastolische bloeddruk werd waargenomen dan in de factoriële onderzoeken. De klinische gegevens tonen echter aan dat het *antihypertensieve effect van alle doses valsartan/HCTZ binnen 2 weken aanzienlijk is en dat de maximale effecten binnen 4 weken worden bereikt. Ter ondersteuning van dit bewijs werden twee typen onderzoeken overgelegd*: de placebogecontroleerde onderzoeken en de onderzoeken met proefpersonen die niet reageren op valsartan als monotherapie. Uiteindelijk keurde het CHMP het volgende goed: “*Binnen 2 weken is er sprake van een aanzienlijk antihypertensief effect. Bij de meeste patiënten worden binnen 4 weken maximale effecten waargenomen. Bij sommige patiënten kan echter een behandeling van 4-8 weken noodzakelijk zijn. Gedurende de dosistitratie moet hiermee rekening worden gehouden.*”

Ten aanzien van uitsluitend de hoogste dosis keurde het CHMP het volgende goed:

“*Als na 8 weken geen belangrijk aanvullend effect wordt waargenomen met Diovan Comp 320 mg/25 mg, moet behandeling met een aanvullend of ander antihypertensief geneesmiddel worden overwogen (zie rubriek 5.1).*”

Ten aanzien van **leverfunctiestoornis** wordt het grootste deel van valsartan via hepatische klaring geëlimineerd, voornamelijk als onveranderd geneesmiddel in gal. Gezien het feit dat valsartan niet mag worden toegepast bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, biliaire cirrose en cholestase, adviseerde het CHMP kruisverwijzingen toe te voegen in de rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Er was sprake van aanzienlijke verschillen in de contra-indicaties.

De volgende contra-indicaties waren niet in alle lidstaten vermeld:

- leverencefalopathie
- galwegobstructie
- jicht
- ziekte van Addison

Deze contra-indicaties werden in de herziene productinformatie geschrapt, aangezien het CHMP voldoende rechtvaardiging vond voor deze vier contra-indicaties en instemde met verwijdering ervan.

Met betrekking tot het gebruik van Diovan Comp tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, besloot het CHMP borstvoeding als contra-indicatie uit de samenvatting van de productkenmerken te schrappen.

De angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) zouden niet gecontra-indiceerd moeten zijn tijdens de borstvoeding. Hoewel hydrochloorthiazide wordt uitgescheiden in moedermelk, is dit geen rechtvaardiging voor een contra-indicatie.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ten aanzien van de patiënten met natrium- en/of volumedepletie besloot het CHMP de laatste zin van deze alinea te schrappen aangezien deze basiskennis betrof: *“Waarschuwendende tekenen van verstoring van de vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond, dorst, zwakte, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, spierzwakte, hypotensie, oligurie, tachycardie en maag-darmstoornissen als misselijkheid of braken.”*

Het CHMP adviseerde onder deze rubriek “fotosensibiliteit met hydrochloorthiazide” in te voegen met een kruisverwijzing naar paragraaf 4.8 en een specifieke waarschuwing voor onderzoek van de bijschildklierfunctie. Een specifieke waarschuwing voor sporters moest worden geschrapt, aangezien het CHMP van oordeel was dat geneesmiddelen niet moeten worden ingenomen voor sportieve doeleinden.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Overeenkomstig de aanbeveling van het CHMP zijn de interactie met valsartan en die met hydrochloorthiazide opgenomen. Daarnaast is er een alinea over de interactie met tetracycline verwijderd.

Betreffende het gelijktijdige gebruik van alcohol tijdens toediening van Diovan Comp werd de vermelding *potentiëring van orthostatische hypotensie is mogelijk* besproken.

Het CHMP overwoog de vermelding in deze rubriek van een tekst over transportereiwitten die een rol spelen bij de opname en eliminatie van valsartan en hydrochloorthiazide. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen rechtvaardigde het niet opnemen van informatie over de betrokkenheid van transportereiwitten in rubriek 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken van Diovan Comp als zijnde in lijn met de uitkomst van de Diovan-verwijzing.

Het CHMP stemde in met de vermelding in de geharmoniseerde productinformatie van de interactie van Diovan Comp met metformine en jodiumhoudende contrastmiddelen.

Rubriek 4.6 – Zwangerschap en borstvoeding

Een geharmoniseerde formulering inzake zwangerschap binnen de klasse van de angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) werd in oktober 2007 ingevoerd (aanbevelingen van de werkgroep Geneesmiddelenbewaking van het EMEA betreffende het gebruik van ACE-remmers en AIIRA's tijdens de zwangerschap). Op grond van de opmerkingen van de QRD (Quality Review Document Group) over Diovan en de etiketstekst voor de klasse ten aanzien van het gebruik van AIIRA's tijdens de zwangerschap, werden aanpassingen in rubriek 4.6 ingevoerd.

Ten behoeve van de leesbaarheid herzag het CHMP deze rubriek en stemde in met het opnemen van informatie over thiazide.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

Het CHMP besloot de bijwerking *nierfalen* zoals vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van Diovan op te nemen. De inclusie van *syncope* in rubriek 4.8 is ook gerechtvaardigd. Conform het “richtsnoer inzake samenvattingen van de productkenmerken” bracht het CHMP de bijwerking *syncope* onder in de frequentie categorie “onbekend”.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- het bereik van de verwijzing de harmonisatie betrof van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter;

- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het CHMP,

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Diovan Comp en aanverwante namen (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN QUANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.
Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.
[Nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

De Diovan Comp vaste-dosis combinatie is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende gecontroleerd wordt door valsartan monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Diovan Comp X mg/Y mg is één filmomhulde tablet per dag. Een individuele dosistitratie met de componenten wordt aanbevolen. Bij elk geval moet optitratie van de individuele componenten tot de volgende dosering plaatsvinden om het risico op hypotensie of andere bijwerkingen te verminderen.

Indien klinisch verantwoord, kan een onmiddellijke overgang van monotherapie naar de vaste combinatie overwogen worden bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende gecontroleerd is door monotherapie met valsartan of hydrochloorthiazide, op voorwaarde dat de aanbevolen volgorde van dosistitratie van de individuele componenten wordt gevolgd.

De klinische respons op Diovan Comp moet worden beoordeeld na het starten van de therapie en wanneer de bloeddruk niet onder controle is gebracht; de dosering kan worden verhoogd met een van de componenten tot een maximale dosis van Diovan Comp 320 mg/25 mg.

Het bloeddrukverlagend effect is binnen 2 weken substantieel aanwezig.

Bij de meeste patiënten wordt het maximale effect binnen vier weken waargenomen. Bij sommige patiënten kan echter 4-8 weken behandeling nodig zijn. Hiermee moet rekening worden gehouden tijdens dosistitratie.

Als er na 8 weken geen bijkomend effect optreedt met Diovan Comp 320 mg/25 mg moet een behandeling met een additioneel of alternatief antihypertensief geneesmiddel worden overwogen (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Diovan Comp kan onafhankelijk van een maaltijd worden ingenomen en moet met water worden ingenomen.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 30 ml/min). Door de hydrochloorthiazidecomponent is Diovan Comp gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestasis mag de dosis valsartan niet hoger zijn dan 80 mg (zie rubriek 4.4). Diovan Comp is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Ouderen

Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosis noodzakelijk.

Paediatrische patiënten

Het gebruik van Diovan Comp wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar gezien het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor valsartan, hydrochloorthiazide, andere sulfonamide-afgeleide geneesmiddelen of een van de hulpstoffen.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis, biliaire cirrose en cholestase.
- Ernstige nierfunctiestoornis, (creatinineklaring < 30 ml/min), anurie.
- Refractaire hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypercalciëmie, en symptomatische hyperurikemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verandering van de serumelektrolyten

Valsartan

Het gelijktijdig gebruik met kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen (heparine, enz.) wordt niet aanbevolen. Zonodig moet de kaliumspiegel worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide

Hypokaliëmie werd gemeld bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide. Regelmatige controle van het serumkalium wordt aangeraden.

Een behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, werd geassocieerd met hyponatriëmie en hypochloremische alkalose. Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, verhogen de excretie van magnesium in de urine, dat kan resulteren in hypomagnesiëmie. Calciumexcretie wordt verminderd door thiazidediuretica. Dit kan resulteren in hypercalciëmie.

Zoals voor elke patiënt die een behandeling met diuretica krijgt, dient een periodieke bepaling van de serumelektrolyten uitgevoerd te worden met geschikte tussenpozen.

Patiënten met natrium- en/of volumedepletie

Patiënten die thiazidediuretica krijgen, inclusief hydrochloorthiazide, moeten gecontroleerd worden op klinische tekens van een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans.

Bij patiënten met ernstige natrium- en/of volumedepletie, zoals patiënten die hoge doses diuretica krijgen toegediend, kan in zeldzame gevallen na het starten van de Diovan Comp therapie symptomatische hypotensie optreden. Een natrium- en/of volumedepletie moet voorafgaand aan de start van de Diovan Comp-behandeling worden gecorrigeerd.

Patiënten met ernstig chronisch hartfalen of andere aandoeningen met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem

Bij patiënten bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (bv patiënten met ernstig congestief hartfalen), werd de behandeling met angiotensine converterende enzyme remmers geassocieerd met oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen. Het gebruik van Diovan Comp bij patiënten met ernstig chronisch hartfalen werd niet vastgesteld.

Daarom kan het niet worden uitgesloten dat door de remming van het van het renine-angiotensine-aldosteron systeem het gebruik van Diovan Comp ook geassocieerd kan zijn met een verstoring van de nierfunctie. Diovan Comp mag bij deze patiënten niet worden gebruikt.

Stenose van de nier-arterie

Diovan Comp mag niet worden gebruikt om hypertensie te behandelen bij patiënten met unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of stenose van de nierarterie bij slechts één functionele nier, omdat bij deze patiënten het bloedureum en het serumcreatinine kunnen toenemen.

Primair hyperaldosteronisme

Patiënten met primair hyperaldosteronisme mogen niet met Diovan Comp worden behandeld, aangezien hun renine-angiotensinesysteem niet is geactiveerd.

Aorta- en mitralisklepstenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie

Zoals met alle andere vasodilatoren is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten met aorta- of mitralisstenose of hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (HOCM).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een creatinineklaring ≥ 30 ml/min (zie rubriek 4.2). Periodieke controle van het serumkalium, creatinine en het urinezuurgehalte wordt aangeraden bij patiënten met nierfunctiestoornis.

Niertransplantatie

Er is nog geen ervaring opgedaan met het veilig gebruik van Diovan Comp bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis zonder cholestase is bij gebruik van Diovan Comp voorzichtigheid geboden (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Systemische lupus erythematoses

Activatie of exacerbatie van systemische lupus erythematoses werd waargenomen bij behandeling met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide.

Andere metabole stoornissen

Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de glucosetolerantie wijzigen en de serumspiegels van cholesterol, triglyceriden en urinezuur verhogen. Bij diabetespatiënten kan een aanpassing van de dosering van insuline of orale hypoglykemische geneesmiddelen nodig zijn. Thiazides kunnen de urinaire excretie van calcium verlagen en een tijdelijke en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken als voordien geen storingen van het calciummetabolisme aanwezig waren. Uitgesproken hypercalciëmie kan een onderliggende hyperparathyroïdie aantonen. Thiazides moeten worden gestopt alvorens parathyroïdfunctietesten worden uitgevoerd.

Fotosensitiviteit

Er zijn fotosensitiviteitsreacties gemeld met thiazidediuretica. (zie rubriek 4.8). Wanneer fotosensitiviteitsreacties optreden tijdens de behandeling, wordt aangeraden om de behandeling te stoppen. Als het opnieuw toedienen van het diureticum noodzakelijk wordt geacht, wordt aangeraden het huidoppervlak dat aan de zon of aan kunstmatig UVA wordt blootgesteld te beschermen.

Zwangerschap

Tijdens de zwangerschap mag niet worden gestart met het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's). Tenzij voortzetting van de behandeling met AIIRA's van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een andere antihypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat gebruik tijdens de zwangerschap veilig is. Indien zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Algemeen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die eerdere overgevoeligheid voor andere angiotensine II receptor antagonisten getoond hebben. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochloorthiazide komen eerder voor bij patiënten met allergie en astma.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die verband houden met zowel valsartan als hydrochloorthiazide

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Lithium

Bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en thiazide, inclusief hydrochloorthiazide, zijn een reversibele verhoging van lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld. Gezien het ontbreken van ervaring met het gelijktijdig gebruik van valsartan en lithium wordt deze combinatie niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, wordt een zorgvuldige bewaking van de lithiumwaarden in het serum aanbevolen.

Gelijktijdig gebruik dat de nodige voorzichtigheid vereist

Andere antihypertensiva

Diovan Comp kan de effecten van andere middelen met antihypertensieve eigenschappen (bv. ACE-remmers, bètablokkers, calciumkanaalblokkers) versterken.

Pressoraminen (bv. noradrenaline, adrenaline)

Een mogelijk verzwakte reactie op pressoraminen, maar niet genoeg om het gebruik ervan uit te sluiten.

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief selectieve COX-2-remmers, acetylsalicylzuur >3 g/dag, en niet-selectieve NSAID's

NSAID's kunnen het antihypertensief effect van zowel angiotensine-II-antagonisten als hydrochloorthiazide afzwakken wanneer deze gelijktijdig worden toegediend. Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van Diovan Comp en NSAID's tot een verslechterende nierfunctie en een stijging van de kaliumspiegel in het serum leiden. Daarom wordt controle van de nierfunctie bij het begin van de behandeling aanbevolen, net als voldoende hydrateren van de patiënt.

Interacties die verband houden met valsartan

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers en andere middelen waardoor de kaliumspiegel kan toenemen

Het verdient aanbeveling de kaliumspiegel in het plasma te bewaken als het gebruik van een geneesmiddel dat de kaliumspiegel beïnvloedt in combinatie met het gebruik van valsartan als noodzakelijk wordt beschouwd.

Geen interactie

Bij onderzoek naar interacties van valsartan met andere geneesmiddelen zijn geen klinische significante interacties van valsartan met de volgende stoffen waargenomen: cimetidine, warfarine, furosemide, digoxine, atenolol, indometacine, hydrochloorthiazide, amlodipine, glibenclamide. Digoxine en indometacine kunnen reageren met de hydrochloorthiazide component van Diovan Comp (zie interacties die verband houden met hydrochloorthiazide).

Interacties die verband houden met hydrochloorthiazide

Gelijktijdig gebruik dat de nodige voorzichtigheid vereist

Geneesmiddelen die verband houden met kaliumverlies en hypokaliëmie (bv. kaliuretische diuretica, corticosteroiden, laxantia, ACTH, amfotericine, carbenoxolon, penicilline G, salicylzuur en salicylzuurderivaten).

Als men deze geneesmiddelen moet voorschrijven met de combinatie hydrochloorthiazide-valsartan wordt geadviseerd om de kaliumspiegels in plasma te controleren. Deze geneesmiddelen kunnen het effect van hydrochloorthiazide op serumkalium versterken (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen teweegbrengen

- Klasse Ia antiaritmica (bv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- Klasse III antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Sommige antipsychotica (bv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- Overige (bv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine i.v., halofantrine, ketanserine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine i.v.).

Door het risico op hypokaliëmie moet hydrochloorthiazide voorzichtig worden toegediend wanneer gecombineerd met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen teweegbrengen.

Digitalisglycosiden

Thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie kunnen optreden als ongewenste effecten die digitalis-geïnduceerde hartritmestoornissen kunnen teweegbrengen.

Calciumzouten en vitamine D

Toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met vitamine D of calciumzouten kan een verhoging van het serumcalcium versterken.

Antidiabetica (orale middelen en insuline)

De behandeling met thiazide kan een invloed hebben op de glucosetolerantie. Mogelijk moet de dosis van het antidiabeticum worden aangepast.

Metformine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt als gevolg van het risico op lactaatacidose, veroorzaakt door het mogelijke functionele nierfalen als gevolg van hydrochloorthiazide.

Bètablokkers en diazoxide

Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, met bètablokkers kan het risico op hyperglykemie vergroten. Thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het hyperglykemische effect van diazoxide versterken.

Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van jicht (probenecid, sulfinpyrazon en allopurinol)

Aanpassing van de dosering van uricosurische geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Verhoging van de dosering van probenecid of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.

Anticholinergica (bv. atropine, biperideen)

De biologische beschikbaarheid van diuretica van het type thiazide kan door anticholinergica verhoogd worden, door een verminderde gastro-intestinale motiliteit en vertraagde maaglediging.

Amantadine

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen het risico van bijwerkingen als gevolg van amantadine doen stijgen.

Cholestyramine en colestipolharsen

Absorptie van thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, wordt verstoord in de aanwezigheid van uit harsen bestaande anionenwisselaars.

Cytotoxica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, kunnen de renale excretie van cytotoxica verlagen en hun myelosuppressieve effecten versterken.

Niet-depolariserende skeletspierrelaxantia (bv. tubocurarine)

Thiaziden, inclusief hydrochloorthiazide, versterken de werking van curarederivaten.

Ciclosporine

Een gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.

Alcohol, anesthetica en sedativa

Orthostatische hypotensie kan verergeren.

Methyldopa

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van hemolytische anemie bij patiënten die gelijktijdig met methyldopa en hydrochloorthiazide zijn behandeld.

Carbamazepine

Patiënten die gelijktijdig hydrochloorthiazide en carbamazepine toegediend krijgen, kunnen hyponatriëmie ontwikkelen. Daarom dient men dergelijke patiënten erop te wijzen dat hyponatriëmische reacties kunnen optreden en dienen zij dienovereenkomstig gecontroleerd te worden.

Gejodeerd contrastmiddel

In geval van dehydratatie als gevolg van diuretica bestaat er een groter risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge doses van het jodiumproduct. Vóór de toediening moeten de patiënten opnieuw gehydrateerd worden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Valsartan

Het gebruik van angiotensine-II-receptorantagonisten (AIIRA's) wordt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van AIIRA's is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Het epidemiologische bewijs voor het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet overtuigend. Een kleine verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van Angiotensine-II-Receptorantagonisten (AIIRA's) kunnen voor deze categorie geneesmiddelen vergelijkbare risico's bestaan. Tenzij voortzetting van de behandeling met AIIRA's van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgezet op een andere hypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat het gebruik ervan in de

zwangerschap veilig is. Zodra een zwangerschap wordt vastgesteld moet de behandeling met AIIRA's onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart. Van blootstelling aan behandeling met AIIRA's tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het bij de mens foetotoxiciteit veroorzaakt (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie ook rubriek 5.3).

Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan AIIRA's heeft plaatsgevonden, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Baby's van wie de moeder AIIRA's heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

De ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester, is beperkt. Er is onvoldoende experimenteel onderzoek bij dieren gedaan. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester een invloed hebben op de foetoplacentale perfusie en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken, zoals icterus, een verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het gebruik van valsartan tijdens de lactatieperiode. Hydrochloorthiazide wordt in de moedermelk uitgescheiden. Daarom wordt het gebruik van Diovan Comp tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven niet aanbevolen. De voorkeur gaat uit naar andere behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel tijdens de lactatieperiode beter is vastgesteld, met name bij het geven van borstvoeding aan een pasgeboren baby of een prematuur.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Diovan Comp op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken en laboratoriumonderzoeken zijn gemeld en die vaker voorkomen bij valsartan in combinatie met hydrochloorthiazide dan bij placebo en afzonderlijke post-marketing meldingen worden hieronder volgens systeem/orgaanklasse vermeld. Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze bij elk afzonderlijk toegediend bestanddeel optreden maar die niet in klinische onderzoeken zijn waargenomen, kunnen bij een behandeling met valsartan/hydrochloorthiazide optreden.

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst worden vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Aantal bijwerkingen met valsartan/hydrochloorthiazide

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms	Dehydratatie
------	--------------

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden	Duizeligheid
Soms	Paresthesie
Niet bekend	Syncope

Oogaandoeningen

Soms Wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms Tinnitus

Bloedvataandoeningen

Soms Hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms Hoesten

Niet bekend Niet-cardiogeen longoedeem

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer zelden Diarree

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms Myalgie

Zeer zelden Artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend Nierfunctiestoornis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms Vermoeidheid

Onderzoeken

Niet bekend Verhoogd serumurinezuur, verhoogd serumbilirubine en serumcreatinine, hypokaliëmie, hyponatriëmie, verhoogd Blood Urea Nitrogen, neutropenie

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Bijwerkingen die eerder gemeld zijn met één van de afzonderlijke bestanddelen kunnen ook bij Diovan Comp mogelijke bijwerkingen zijn, zelfs als deze in klinische onderzoeken en na het op de markt brengen niet zijn waargenomen.

Tabel 2. Aantal bijwerkingen met valsartan**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Niet bekend Daling van hemoglobine, daling van hematocriet, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend Andere overgevoeligheidsreacties/allergische reacties, waaronder serumziekte

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend Verhoogd serumkalium

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms Vertigo

Bloedvataandoeningen

Niet bekend Vasculitis

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms Buikpijn

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend Verhoogde leverfunctietestwaarden

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend Angio-oedeem, uitslag, pruritus

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend Nierfunctiestoornis

Tabel 3. Aantal bijwerkingen met hydrochloorthiazide

Reeds vele jaren wordt hydrochloorthiazide op grote schaal voorgeschreven, vaak bij hogere doses dan de doses die met Diovan Comp worden toegediend. De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die een monotherapie met thiazidediuretica, inclusief hydrochloorthiazide, kregen:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden

Zeer zelden

Trombocytopenie, soms met purpura

Agranulocytose, leukopenie, hemolytische anemie, beenmergdepressie

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden

Overgevoeligheidsreacties

Psychische stoornissen

Zelden

Depressie, slaapstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden

Hoofdpijn

Hartaandoeningen

Zelden

Hartritmestoornissen

Bloedvataandoeningen

Vaak

Orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden

Ademhalingsstoornissen, inclusief pneumonitis en longoedeem

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak

Verlies van eetlust, een lichte vorm van misselijkheid en braken

Zelden

Constipatie, klachten van het maagdarmsstelsel

Zeer zelden

Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden

Intrahepatische cholestase of geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak

Urticaria en andere vormen van uitslag

Zelden

Lichtgevoeligheid

Zeer zelden

Necrotiserende vasculitis en toxische epidermale necrolyse, cutane lupus erythematosesachtige reacties, reactivatie van cutane lupus erythematoses

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak

Impotentie

4.9 OverdoseringSymptomen

Overdosering met valsartan kan leiden tot sterke hypotensie, wat tot verminderd bewustzijn, circulatoire collaps en/of shock kan leiden. Bovendien kunnen de volgende verschijnselen en symptomen optreden als gevolg van een overdosering van het bestanddeel hydrochloorthiazide: misselijkheid, slaperigheid, hypovolemie en een verstoorde elektrolytenbalans als gevolg van hartritmestoornissen en spierspasmen.

Behandeling

De therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van het tijdstip van inname en het type en de ernst van de symptomen waarbij het stabiliseren van de circulatoire conditie van primair belang is.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in een achteroverliggende positie te worden geplaatst en dient zout- en volumesuppletie snel te worden toegediend.

Vanwege zijn sterke plasmabindende eigenschappen kan valsartan niet met behulp van hemodialyse worden verwijderd, maar klaring van hydrochloorthiazide kan met dialyse worden bereikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-II-antagonisten en diuretica, valsartan en diuretica;
ATC-code: C09D A03.

Valsartan/hydrochloorthiazide

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 12,5 mg hydrochloorthiazide werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (14,9/11,3 mmHg) ten opzichte van 12,5 mg hydrochloorthiazide (5,2/2,9 mmHg) en 25 mg hydrochloorthiazide (6,8/5,7 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met ≥ 10 mmHg) met 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (60%) dan met 12,5 mg hydrochloorthiazide (25%) en 25 mg hydrochloorthiazide (27%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 80 mg valsartan werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (9,8/8,2 mmHg) ten opzichte van 80 mg valsartan (3,9/5,1 mmHg) en 160 mg valsartan (6,5/6,2 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een reactie (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met ≥ 10 mmHg) met 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (51%) dan met 80 mg valsartan (36%) en 160 mg valsartan (37%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek ter vergelijking van diverse dosiscombinaties van valsartan/hydrochloorthiazide met hun respectievelijke componenten werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (16,5/11,8 mmHg) ten opzichte van placebo (1,9/4,1 mmHg) en zowel 12,5 mg hydrochloorthiazide (7,3/7,2 mmHg) als 80 mg valsartan (8,8/8,6 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een reactie (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met ≥ 10 mmHg) met 80/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (64%) dan met placebo (29%) en hydrochloorthiazide (41%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 12,5 mg hydrochloorthiazide werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (12,4/7,5 mmHg) ten opzichte van 25 mg hydrochloorthiazide (5,6/2,1 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een reactie (bloeddruk < 140/90 mmHg of een daling van de systolische bloeddruk ≥ 20 mmHg of een daling van de diastolische bloeddruk met ≥ 10 mmHg) met 160/12,5 mg (valsartan/hydrochloorthiazide 50%) dan met hydrochloorthiazide 25 mg (25%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 160 mg valsartan werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met zowel de combinatie van 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (14,6/11,9 mmHg) als 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (12,4/10,4 mmHg) ten opzichte van 160 mg valsartan (8,7/8,8 mmHg). Het verschil in de dalingen van de bloeddruk tussen de dosis van 160/25 mg en 160/12,5 mg was ook statistisch significant. Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met ≥ 10 mmHg) met 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (68%) en 160/12,5 mg (62%) ten opzichte van 160 mg valsartan (49%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek ter vergelijking van diverse dosiscombinaties van valsartan/hydrochloorthiazide met hun respectievelijke bestanddelen werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (17,8/13,5 mmHg) en 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) ten opzichte van placebo (1,9/4,1 mmHg) en de respectievelijke monotherapieën, d.w.z. 12,5 mg hydrochloorthiazide (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hydrochloorthiazide (12,7/9,3 mmHg) en 160 mg valsartan (12,1/9,4 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met ≥ 10 mmHg) met 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (81%) en 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide

(76%) ten opzichte van placebo (29%) en de respectievelijke monotherapieën, d.w.z. 12,5 mg hydrochloorthiazide (41%), 25 mg hydrochloorthiazide (54%) en 160 mg valsartan (59%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 12,5 mg hydrochloorthiazide werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (12,4/7,5 mmHg) ten opzichte van 25 mg hydrochloorthiazide (5,6/2,1 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een reactie (bloeddruk < 140/90 mmHg of een daling van de systolische bloeddruk $\geq$ 20 mmHg of een daling van de diastolische bloeddruk met $\geq$ 10 mmHg) met 160/12,5 mg (valsartan/hydrochloorthiazide 50%) dan met hydrochloorthiazide 25 mg (25%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 160 mg valsartan werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met zowel de combinatie van 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (14,6/11,9 mmHg) als 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (12,4/10,4 mmHg) ten opzichte van 160 mg valsartan (8,7/8,8 mmHg). Het verschil in de dalingen van de bloeddruk tussen de dosis van 160/25 mg en 160/12,5 mg was ook statistisch significant. Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met $\geq$ 10 mmHg) met 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (68%) en 160/12,5 mg (62%) ten opzichte van 160 mg valsartan (49%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek ter vergelijking van diverse dosiscombinaties van valsartan/hydrochloorthiazide met hun respectievelijke bestanddelen werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (17,8/13,5 mmHg) en 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) ten opzichte van placebo (1,9/4,1 mmHg) en de respectievelijke monotherapieën, d.w.z. 12,5 mg hydrochloorthiazide (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hydrochloorthiazide (12,7/9,3 mmHg) en 160 mg valsartan (12,1/9,4 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met $\geq$ 10 mmHg) met 160/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (81%) en 160/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (76%) ten opzichte van placebo (29%) en de respectievelijke monotherapieën, d.w.z. 12,5 mg hydrochloorthiazide (41%), 25 mg hydrochloorthiazide (54%) en 160 mg valsartan (59%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 320 mg valsartan werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met zowel de combinatie van 320/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (15,4/10,4 mmHg) als 320/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (13,6/9,7 mmHg) ten opzichte van 320 mg valsartan (6,1/5,8 mmHg). Het verschil in de dalingen van de systolische bloeddruk tussen de dosis van 320/25 mg en 320/12,5 mg was ook statistisch significant. Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met $\geq$ 10 mmHg) met 320/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (75%) en 320/12,5 mg (69%) ten opzichte van 320 mg valsartan (53%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek ter vergelijking van diverse dosiscombinaties van valsartan/hydrochloorthiazide met hun respectievelijke bestanddelen werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 320/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (21,7/15,0 mmHg) en 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) ten opzichte van placebo (7,0/5,9 mmHg) en de respectievelijke monotherapieën, d.w.z. 12,5 mg hydrochloorthiazide (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hydrochloorthiazide (14,5/10,8 mmHg) en 320 mg valsartan (13,7/11,3 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een reactie (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met $\geq$ 10 mmHg) met 320/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (85%) en 320/12,5 mg (83%) ten opzichte van placebo (45%) en de respectievelijke monotherapieën, d.w.z. 12,5 mg hydrochloorthiazide (60%), 25 mg hydrochloorthiazide (66%) en 320 mg valsartan (69%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek met patiënten die niet voldoende onder controle waren met 320 mg valsartan werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met zowel de combinatie van 320/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (15,4/10,4 mmHg) als 320/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (13,6/9,7 mmHg) ten opzichte van 320 mg valsartan (6,1/5,8 mmHg).

Het verschil in de dalingen van de systolische bloeddruk tussen de dosis van 320/25 mg en 320/12,5 mg was ook statistisch significant. Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een respons (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met ≥ 10 mmHg) met 320/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (75%) en 320/12,5 mg (69%) ten opzichte van 320 mg valsartan (53%).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek ter vergelijking van diverse dosiscombinaties van valsartan/hydrochloorthiazide met hun respectievelijke bestanddelen werden significant grotere gemiddelde dalingen van de systolische/diastolische bloeddruk waargenomen met de combinatie van 320/12,5 mg valsartan/hydrochloorthiazide (21,7/15,0 mmHg) en 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) ten opzichte van placebo (7,0/5,9 mmHg) en de respectievelijke monotherapieën, d.w.z. 12,5 mg hydrochloorthiazide (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hydrochloorthiazide (14,5/10,8 mmHg) en 320 mg valsartan (13,7/11,3 mmHg). Bovendien vertoonde een significant groter percentage patiënten een reactie (diastolische bloeddruk < 90 mmHg of een daling met ≥ 10 mmHg) met 320/25 mg valsartan/hydrochloorthiazide (85%) en 320/12,5 mg (83%) ten opzichte van placebo (45%) en de respectievelijke monotherapieën, d.w.z. 12,5 mg hydrochloorthiazide (60%), 25 mg hydrochloorthiazide (66%) en 320 mg valsartan (69%).

Dosisafhankelijke dalingen van het serumkalium traden op in gecontroleerde klinische onderzoeken met valsartan + hydrochloorthiazide. Een daling van het serumkalium kwam vaker voor bij patiënten die 25 mg hydrochloorthiazide kregen dan bij diegenen die 12,5 mg hydrochloorthiazide kregen. In gecontroleerde klinische onderzoeken met valsartan/hydrochloorthiazide werd het kaliumverlagend effect van hydrochloorthiazide verzwakt door het kaliumsparend effect van valsartan.

De gunstige effecten van valsartan in combinatie met hydrochloorthiazide op de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat een langdurige behandeling met hydrochloorthiazide het risico van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit verlaagt.

Valsartan

Valsartan is een oraal actieve, krachtige en specifieke angiotensine-II-receptorantagonist (Ang II-receptorantagonist). Het werkt selectief op het AT₁-receptorsubtype, dat verantwoordelijk is voor de bekende werking van angiotensine II. De toegenomen plasmaconcentratie van angiotensine II als gevolg van AT₁-receptorblokkade met valsartan kan de niet-geblokkeerde AT₂-receptor stimuleren, wat het effect van de AT₁-receptor lijkt tegen te werken. Valsartan vertoont geen enkele partiële agonistische werking aan de AT₁-receptor en heeft een veel grotere affiniteit voor de AT₁-receptor (ongeveer 20.000 maal) dan voor de AT₂-receptor. Het is niet bekend of valsartan aan andere hormoonreceptoren of ionenkanalen waarvan het belang voor de cardiovasculaire regulatie bekend is, bindt of deze blokkeert.

Valsartan heeft geen remmend effect op ACE (ook bekend als kininase II), dat Ang I in Ang II omzet en bradykinine afbreekt. Omdat er geen effect is op de ACE en geen potentiëring van bradykinine of substantie P is het onwaarschijnlijk dat het gebruik van angiotensine-II-antagonisten samenhangt met hoesten. In klinische studies waarin valsartan werd vergeleken met een ACE-remmer was de incidentie van een droge hoest significant lager ($P < 0,05$) bij patiënten die met valsartan werden behandeld in vergelijking met degenen die met een ACE-remmer werden behandeld (respectievelijk 2,6% versus 7,9%). In een klinisch onderzoek met patiënten met een voorgeschiedenis van droge hoest tijdens behandeling met een ACE-remmer vertoonde 19,5% van de proefpersonen die valsartan kregen en 19,0% van degenen die een thiazidediureticum kregen toegediend hoest, ten opzichte van 68,5% van degenen die met een ACE-remmer werden behandeld ($P < 0,05$).

Toediening van valsartan aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zonder effect op de hartfrequentie. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis treedt de bloeddrukverlagende werking bij de meeste patiënten binnen 2 uur op en wordt de grootste bloeddrukverlaging binnen 4-6 uur bereikt. Het bloeddrukverlagende effect houdt meer dan 24 uur na inname aan. Bij herhaalde dosering wordt de maximale daling van de bloeddruk met een dosis doorgaans binnen 2-4 weken bereikt en blijft deze bij een langdurige behandeling gehandhaafd. Gecombineerd met hydrochloorthiazide wordt een significante extra bloeddrukverlaging bereikt.

Plotselinge stopzetting van valsartan is niet in verband gebracht met reboundhypertensie of andere ongunstige klinische effecten.

Bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes en microalbuminurie is aangetoond dat valsartan de urinesecretie van albumine vermindert. De MARVAL-studie (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) beoordeelde de reductie van de urinaire albumine-excretie (UAE) bij gebruik van valsartan (eenmaal daags 80-160 mg) versus amlodipine (eenmaal daags 5-10 mg), bij 332 patiënten met type 2 diabetes (gemiddelde leeftijd: 58 jaar; 265 mannen) met micro-albuminurie (valsartan: 58 µg/min; amlodipine: 55,4 µg/min), met een normale of hoge bloeddruk en bij wie de nierfunctie is behouden (creatininewaarde in bloed < 120 µmol/l). Na 24 weken was de UAE bij behandeling met valsartan met 42% (-24,2 µg/min; 95% BI: -40,4 tot -19,1) gereduceerd ($p < 0,001$) en bij behandeling met amlodipine met ongeveer 3% (-1,7 µg/min; 95% BI: -5,6 tot 14,9) ondanks vergelijkbare percentages daling van de bloeddruk in beide groepen. In het DROP-onderzoek (Diovan Reduction of Proteinuria) werd de werkzaamheid van valsartan verder onderzocht voor wat betreft het reduceren van de UAE bij 391 hypertensieve patiënten (BD=150/88 mmHg) met type 2 diabetes, albuminurie (gemiddeld = 102 µg/min; 20-700 µg/min) en bij wie de nierfunctie is behouden (gemiddelde creatininewaarde in serum = 80 µmol/l). Patiënten werden gerandomiseerd voor een van de 3 doses valsartan (eenmaal daags 160, 320 en 640 mg) en gedurende 30 weken behandeld. Het doel van het onderzoek was het bepalen van de optimale dosis valsartan voor het reduceren van de UAE bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes. Na 30 weken was het percentage verandering in de UAE significant gereduceerd met 36% vanaf de uitgangssituatie bij gebruik van valsartan 160 mg (95% BI: 22 tot 47%), en met 44% bij gebruik van valsartan 320 mg (95% BI: 31 tot 54%). Geconcludeerd werd dat 160-320 mg valsartan bij hypertensieve patiënten met type 2 diabetes een klinisch relevante daling van de UAE veroorzaakte.

Hydrochloorthiazide

De plaats van werking van thiazidediuretica is hoofdzakelijk in het distale gekronkelde nierkanaal. Het is aangetoond dat er zich in de renale cortex een receptor met hoge affiniteit bevindt die de belangrijkste bindingsplaats vormt voor de werking van het thiazidediureticum en de remming van NaCl-transport in het distale gekronkelde nierkanaal. Het werkingsmechanisme van thiaziden is via remming van de Na⁺Cl⁻-symporter mogelijk door competitie aan te gaan met de Cl⁻-plaats, waarbij de reabsorptiemechanismen van elektrolyten beïnvloed worden. Dit gebeurt direct door het verhogen van de uitscheiding van natrium en chloride tot een ongeveer gelijke hoeveelheid en indirect door deze diuretische werking het plasmavolume te verminderen met dientengevolge een verhoging van de plasmarenineactiviteit, de aldosteronsecretie en urinair kaliumverlies en een verlaging van het serumkalium. De renine-aldosteron link wordt gemedieerd door angiotensine II, zodat bij een gelijktijdige toediening van valsartan het serumkalium minder uitgesproken daalt dan is waargenomen bij een monotherapie met hydrochloorthiazide.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Valsartan/hydrochloorthiazide

De systemische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide daalt met ongeveer 30% wanneer het gelijktijdig met valsartan wordt toegediend. De kinetiek van valsartan wordt niet in grote mate beïnvloed door de gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide. Deze waargenomen interactie heeft geen invloed op het gecombineerde gebruik van valsartan en hydrochloorthiazide, aangezien gecontroleerde klinische onderzoeken hebben aangetoond dat er een duidelijk antihypertensief effect optreedt dat groter is dan het effect dat verkregen wordt met één van beide werkzame bestanddelen alleen of met placebo.

Valsartan

Absorptie

Na orale toediening van alleen valsartan worden binnen 2 tot 4 uur piekplasmaconcentraties bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid is 23%. Voedsel vermindert de blootstelling aan valsartan met ongeveer 40% (gemeten via de AUC) en de piekplasmaconcentratie ($C_{\max}$) met ongeveer 50%, alhoewel de valsartan-plasmaconcentratie vanaf ongeveer 8 uur na inname gelijk is voor zowel de niet-nuchtere als de nuchtere groep. Deze verlaging van de AUC gaat echter niet gepaard met een klinisch significante vermindering van het therapeutisch effect en valsartan kan daarom zowel met als zonder voedsel worden gegeven.

Distributie

Het steady-state distributievolume van valsartan is na intraveneuze toediening ongeveer 17 liter, wat aangeeft dat valsartan niet uitgebreid in het weefsel wordt gedistribueerd. Valsartan is sterk gebonden aan serumeiwitten (94-97%), voornamelijk aan serumalbumine.

Biotransformatie

Valsartan wordt niet in hoge mate gebiotransformeerd omdat ongeveer 20% van de dosis in de vorm van metabolieten wordt teruggevonden. Een hydroxymetabooliet is in lage concentraties in plasma aangetroffen (minder dan 10% van de AUC van valsartan). Deze metabooliet is farmacologisch inactief.

Excretie

De eliminatie van valsartan verloopt multi-exponentieel ($t_{1/2\alpha} < 1$ uur en $t_{1/2\beta}$ ongeveer 9 uur). Valsartan wordt voornamelijk als ongewijzigd geneesmiddel in feces (ongeveer 83% van de dosis) en via excretie in urine (ongeveer 13% van de dosis) geëlimineerd. Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van valsartan ongeveer 2 l/u en de renale klaring is 0,62 l/u (ongeveer 30% van de totale klaring). De halfwaardetijd van valsartan is 6 uur.

Hydrochloorthiazide

Absorptie

Na een orale dosis van hydrochloorthiazide is de absorptie snel ($t_{\max}$ ongeveer 2 uur); de absorptiekenmerken zijn vergelijkbaar voor zowel de suspensie- als de tabletformuleringen. Na orale toediening is de absolute biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide 60-80%. Er is gemeld dat gelijktijdige inname van voedsel zowel een stijging als een daling van de systemische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide geeft ten opzichte van inname wanneer men nuchter is. De omvang van deze effecten is klein en is klinisch gezien van weinig belang. Binnen het therapeutisch bereik is de verhoging van de gemiddelde AUC lineair en dosis-proportioneel. Bij herhaalde dosering wijzigt de kinetiek van hydrochloorthiazide niet, terwijl de accumulatie minimaal is bij een eenmaal daagse dosis.

Distributie

In het algemeen zijn de distributie- en eliminatiekinetiek beschreven met een bi-exponentiële vervalfunctie. Het schijnbaar distributievolume bedraagt 4-8 l/kg.

Circulerend hydrochloorthiazide wordt aan serumeiwitten, hoofdzakelijk serumalbumine, gebonden (40-70%). Bovendien accumuleert hydrochloorthiazide ongeveer 1,8 keer meer in erythrocyten dan in plasma.

Uitscheiding

Voor hydrochloorthiazide wordt > 95% van de geabsorbeerde dosis in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden. De renale klaring bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaal. De terminale halfwaardetijd bedraagt 6-15 uur.

Bijzondere populaties

Ouderen

Bij sommige oudere personen werd een licht verhoogde systemische blootstelling aan valsartan waargenomen in vergelijking met jongere personen; er is echter niet aangetoond dat dit enige klinische betekenis heeft.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar die erop wijzen dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide gereduceerd is bij zowel gezonde als hypertensieve oudere personen vergeleken met jonge gezonde vrijwilligers.

Nierfunctiestoornis

Bij de aanbevolen dosis van Diovan Comp is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een creatinineklaring van 30-70 ml/min.

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min.) en patiënten die dialyse ondergaan, zijn er geen gegevens beschikbaar voor Diovan Comp. Valsartan wordt in sterke mate aan plasma-eiwitten gebonden en kan niet met dialyse worden verwijderd, terwijl klaring van hydrochloorthiazide wel met dialyse zal worden bereikt.

De renale klaring van hydrochloorthiazide bestaat uit passieve filtratie en actieve secretie in het nierkanaal. Zoals verwacht kan worden van een stof die vrijwel uitsluitend via de nieren wordt geklaard, heeft de nierfunctie een uitgesproken effect op de kinetiek van hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

In een farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met een lichte (n=6) tot matige (n=5) leverfunctiestoornis, was de blootstelling aan valsartan ongeveer tweevoudig verhoogd in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van valsartan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Een leveraandoening heeft geen significante invloed op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De potentiële toxiciteit van de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide na orale toediening werd bij ratten en zijdeaapjes onderzocht in onderzoeken die tot zes maanden duurden. Geen van de resultaten hebben ertoe geleid het gebruik van therapeutische doses bij de mens uit te sluiten.

De veranderingen die met de combinatie optreden bij chronische toxiciteitsonderzoeken kunnen waarschijnlijk toegeschreven worden aan de valsartan-component. Het toxicologische doelorgaan was de nier, waarbij de reactie bij het zijdeaapje duidelijker was dan bij de rat. De combinatie heeft geleid tot nierbeschadiging (nefropathie met tubulaire basofilie, stijgingen in plasma-ureum, plasmacreatinine en serumkalium, verhogingen in urinevolume en urinaire elektrolyten vanaf 30 mg/kg/dag valsartan + 9 mg/kg/dag hydrochloorthiazide bij ratten en vanaf 10 + 3 mg/kg/dag bij zijdeaapjes), waarschijnlijk door veranderde renale hemodynamiek. Deze doses bij ratten vertegenwoordigen respectievelijk het 0,9- en 3,5- voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². Deze doses bij zijdeaapjes vertegenwoordigen respectievelijk het 0,3- en 1,2-voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². (Berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg valsartan per dag in combinatie met 25 mg hydrochloorthiazide per dag en een patiënt van 60 kg.)

Hoge doses van de combinatie valsartan/hydrochloorthiazide veroorzaakten afnamen in rode bloedcelindices (aantal rode cellen, hemoglobine, hematocriet vanaf 100 + 31 mg/kg/dag bij ratten en vanaf 30 + 9 mg/kg/dag bij zijdeaapjes). Deze doses bij ratten vertegenwoordigen respectievelijk het 3,0- en 12-voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². Deze doses bij zijdeaapjes vertegenwoordigen respectievelijk het 0,9- en 3,5- voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². (Berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg valsartan per dag in combinatie met 25 mg hydrochloorthiazide per dag en een patiënt van 60 kg.)

Bij zijdeaapjes werd beschadiging vastgesteld in het maagslijmvlies (vanaf 30 + 9 mg/kg/dag). In de nier leidde de combinatie ook tot hyperplasie van de afferente arteriolen (bij 600 + 188 mg/kg/dag bij ratten en vanaf 30 + 9 mg/kg/dag bij zijdeaapjes). Deze doses bij zijdeaapjes vertegenwoordigen respectievelijk het 0,9- en 3,5- voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². Deze doses bij ratten vertegenwoordigen respectievelijk het 18- en 73- voudige van de maximale aanbevolen humane dosis voor valsartan en hydrochloorthiazide op basis van mg/m². (Berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg valsartan per dag in combinatie met 25 mg hydrochloorthiazide per dag en een patiënt van 60 kg.)

Bovengenoemde effecten blijken te worden veroorzaakt door de farmacologische effecten van hoge doses valsartan (blokkade van angiotensine-II-geïnduceerde remming van renineafgifte, met stimulatie van renineproducerende cellen) wat ook plaatsvindt bij ACE-remmers. Deze bevindingen blijken geen relevantie te hebben bij het gebruik van therapeutische doses van valsartan bij mensen.

De combinatie valsartan/hydrochloorthiazide is niet getest op mutageniciteit, chromosomale breuken of carcinogeniciteit, omdat er geen bewijs is van een interactie tussen de twee bestanddelen. Echter, deze tests zijn apart uitgevoerd met valsartan en hydrochloorthiazide, en hebben geen bewijs opgeleverd van mutageniciteit, chromosomale breuken of carcinogeniciteit.

Bij ratten leidden de maternaal toxische doses (600 mg/kg/dag) tijdens de laatste dagen van zwangerschap en lactatie bij de nakomelingen tot een lager overlevingspercentage, een lagere gewichtstoename en een vertraagde ontwikkeling (loslaten van de oorschelp en opening van het oorkanaal) (zie rubriek 4.6). Deze doses bij ratten (600 mg/kg/dag) zijn ongeveer 18 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² (berekeningen gaan uit van een orale dosis van 320 mg/dag en een patiënt van 60 kg. Vergelijkbare bevindingen werden waargenomen met valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten en konijnen. In (segment II) onderzoeken naar de embryofoetale ontwikkeling met valsartan/hydrochloorthiazide bij ratten en konijnen was er geen bewijs van teratogeniciteit; er werd echter foetotoxiciteit waargenomen als gevolg van toxiciteit bij de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van de hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I –Nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING
VAN DE VERGUNNING**

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Valsartan/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.
Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg valsartan en 12,5 mg hydrochloorthiazide.
Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg valsartan en 25 mg hydrochloorthiazide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[Nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[Nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

[Nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[Nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten
Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg/25 mg filmomhulde tabletten
Valsartan/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

[Nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 160 mg/25 mg filmomhulde tabletten

Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

Diovan Comp en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 320 mg/25 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Valsartan/hydrochloorthiazide

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Diovan Comp en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Diovan Comp inneemt
3. Hoe wordt Diovan Comp ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Diovan Comp
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS DIOVAN COMP EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Diovan Comp filmomhulde tabletten bevatten twee werkzame bestanddelen, genaamd valsartan en hydrochloorthiazide. Beide bestanddelen helpen om een hoge bloeddruk (hypertensie) te reguleren.

- **Valsartan** behoort tot een groep geneesmiddelen die “angiotensine-II-receptorantagonisten” wordt genoemd en die helpt om een hoge bloeddruk onder controle te houden. Angiotensine II is een lichaamseigen stof, die zorgt dat de bloedvaten zich vernauwen en die daardoor een stijging van de bloeddruk veroorzaakt. Valsartan blokkeert het effect van angiotensine II. Als gevolg hiervan ontspannen de bloedvaten zich en wordt de bloeddruk verlaagd.
- **Hydrochloorthiazide** behoort tot een groep geneesmiddelen die thiazidediuretica wordt genoemd (ook bekend als “plaspillen”). Hydrochloorthiazide verhoogt de urineproductie waardoor ook de bloeddruk daalt.

Diovan Comp wordt gebruikt bij de behandeling van hoge bloeddruk die niet voldoende door een enkel bestanddeel onder controle gehouden wordt.

Hoge bloeddruk verhoogt de belasting van het hart en de slagaders. Als dit niet wordt behandeld, kan dit de bloedvaten van hersenen, hart en nieren beschadigen en kan resulteren in een beroerte, hartfalen of nierfalen. Hoge bloeddruk verhoogt het risico op een hartinfarct. Het verlagen van uw bloeddruk tot normale waarden verkleint het risico op het ontwikkelen van deze aandoeningen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U DIOVAN COMP INNEEMT

Neem Diovan Comp niet in:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor valsartan, hydrochloorthiazide, sulfonamidederivaten (bestanddelen die chemisch verwant zijn aan hydrochloorthiazide) of voor een van de andere bestanddelen van Diovan Comp.
- als u **meer dan 3 maanden zwanger** bent (het is ook beter om Diovan Comp vroeg tijdens de zwangerschap te vermijden - zie rubriek zwangerschap).
- als u een **ernstige** leveraandoening heeft.
- als u een **ernstige** nieraandoening heeft.
- als u niet kunt plassen.
- als u behandeld wordt met een kunstnier.
- als het kalium- of natriumgehalte in uw bloed lager is dan normaal, of als het calciumgehalte in uw bloed hoger is dan normaal ondanks behandeling.
- als u jicht heeft.

Als één van de hierboven genoemde waarschuwingen op u van toepassing is, neem dit geneesmiddel dan niet in en raadpleeg uw arts.

Wees extra voorzichtig met Diovan Comp

- als u kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers of andere geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen, zoals heparine. Het kan nodig zijn dat uw arts de hoeveelheid kalium in uw bloed van tijd tot tijd moet controleren.
- als u lage kaliumgehalten in uw bloed heeft.
- als u diarree heeft of hevig moet braken.
- als u hoge doses plaspillen (diuretica) inneemt.
- als u een ernstige hartziekte heeft.
- als u lijdt aan een vernauwing van de nierslagader.
- als u recent een nieuwe nier heeft gekregen.
- als u lijdt aan hyperaldosteronisme. Dit is een ziekte waarbij uw bijnieren te veel van het hormoon aldosteron produceren. Als dit bij u het geval is, dan wordt het gebruik van Diovan Comp afgeraden
- als u een lever- of nieraandoening heeft.
- als u koorts, uitslag of gewrichtspijn heeft, die tekenen kunnen zijn van systemische lupus erythematoses (SLE, een zogenaamde auto-immuunziekte).
- als u diabetes, jicht, hoge waarden van cholesterol, of vetten in uw bloed heeft.
- als u allergische reacties heeft gehad bij het gebruik van andere bloeddrukverlagende middelen van deze klasse (angiotensine-II-receptorantagonisten) of als u allergie of astma heeft.
- het kan verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon veroorzaken.

Het gebruik van Diovan Comp bij kinderen en jongeren (jonger dan 18 jaar) wordt niet aanbevolen.

U moet uw arts vertellen als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden). Diovan Comp wordt niet aanbevolen tijdens de eerste maanden van de zwangerschap, en mag niet worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken als u het in die periode gebruikt (zie de rubriek over zwangerschap).

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Het effect van de behandeling kan worden beïnvloed als Diovan Comp tegelijkertijd met bepaalde andere geneesmiddelen wordt ingenomen. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen, om andere voorzorgsmaatregelen te nemen of in sommige gevallen om te stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit geldt met name bij de volgende geneesmiddelen:

- lithium, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om bepaalde psychiatrische aandoeningen te behandelen
- geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op of beïnvloed kunnen worden door kaliumbloedspiegels, zoals digoxine, een geneesmiddel om het hartritme te controleren, sommige antipsychotische geneesmiddelen
- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed kunnen verhogen zoals kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen, heparine
- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed kunnen verlagen, zoals corticosteroïden, sommige laxeremiddelen
- diuretica (plaspillen), geneesmiddelen voor de behandeling van jicht, zoals allopurinol, therapeutisch vitamine D en calcium supplementen, geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes (orale middelen of insulines)
- andere geneesmiddelen om uw bloeddruk te verlagen, zoals bètablokkers of methyldopa, of geneesmiddelen die uw bloedvaten nauwer maken of uw hart stimuleren, zoals noradrenaline of adrenaline
- geneesmiddelen om bloedsuikerspiegels te verhogen, zoals diazoxide
- geneesmiddelen om kanker te behandelen, zoals methotrexaat of cyclofosfamide
- pijnstillers
- geneesmiddelen tegen gewrichtsontsteking (artritis)
- spierverslappende geneesmiddelen, zoals tubocurarine
- anticholinerge geneesmiddelen, zoals atropine of biperideen
- amantadine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt ter voorkoming van influenza)
- cholestyramine en colestipol (geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van een hoog vetgehalte in het bloed)
- ciclosporine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij orgaantransplantatie om te voorkomen dat het orgaan afgestoten wordt
- sommige antibiotica (tetracyclines), narcosemiddelen (anesthetica) en kalmerende middelen (sedativa)
- carbamazepine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om epileptische aanvallen te behandelen.

Inname van Diovan Comp met voedsel en drank

U kunt Diovan Comp met of zonder voedsel innemen.

Drink geen alcohol tot u met uw arts heeft overlegd. Alcohol kan uw bloeddruk verlagen en/of het risico dat u duizelig wordt of zich flauw voelt vergroten.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

- **Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden).**

Uw arts zal u normaalgesproken adviseren te stoppen met het gebruik van Diovan Comp voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Diovan Comp. Het gebruik van Diovan Comp wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.

- **Licht uw arts in als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding.**

Het gebruik van Diovan Comp wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, met name als uw baby pasgeboren is, of te vroeg werd geboren.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zorg ervoor dat u weet hoe u op Diovan Comp reageert voordat u een auto bestuurt, machines bedient of andere taken verricht waarvoor concentratie nodig is. Zoals veel andere geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van hoge bloeddruk, kan Diovan Comp in zeldzame gevallen duizeligheid veroorzaken en het concentratievermogen beïnvloeden.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Diovan Comp [Nationaal te implementeren]

3. HOE WORDT DIOVAN COMP INGENOMEN

Volg bij het innemen van Diovan Comp nauwgezet het advies van uw arts. Dit zal u helpen om de beste resultaten te krijgen en het risico op bijwerkingen te verlagen. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Mensen met een hoge bloeddruk merken hier vaak weinig van. De meesten voelen zich redelijk normaal. Daarom is het nog belangrijker dat u zich aan de afspraken met uw arts houdt, ook als u zich goed voelt.

Uw arts zal u precies vertellen hoeveel tabletten van Diovan Comp u moet innemen. Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, kan uw arts een hogere of lagere dosis voorstellen.

- De gebruikelijke dosis van Diovan Comp is één tablet per dag.
- Verander de dosering niet of stop niet met het innemen van de tabletten zonder uw arts te raadplegen.
- Het geneesmiddel moet iedere dag op hetzelfde tijdstip ingenomen worden, bij voorkeur in de ochtend.
- U kunt Diovan Comp met of zonder voedsel innemen.
- Slik de tabletten in met een glas water.

Wat u moet doen als u meer van Diovan Comp heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u zich erg duizelig voelt en/of het gevoel heeft dat u flauwvalt, ga dan liggen en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

Wanneer u per ongeluk te veel tabletten Diovan Comp heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het ziekenhuis.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Diovan Comp in te nemen

Als u bent vergeten om een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Als het echter al bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Diovan Comp

Als u stopt met uw behandeling met Diovan Comp kan uw ziekte verergeren. Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel tenzij uw arts dat zegt.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Diovan Comp bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De bijwerkingen kunnen met een bepaalde frequentie optreden, wat hieronder wordt gedefinieerd:

- zeer vaak: komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- vaak: komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers
- soms: komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers
- zelden: komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers
- zeer zelden: komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers
- niet bekend: de frequentie kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en behoeven onmiddellijk medische zorg:

Raadpleeg onmiddellijk uw arts gaan als u symptomen van angio-oedeem ervaart, zoals:

- zwelling in het gezicht, van de tong of keel
- problemen met slikken
- galbulten en problemen met ademen

Andere bijwerkingen zijn:

Soms

- hoesten
- lage bloeddruk
- licht gevoel in het hoofd
- uitdroging (met symptomen van dorst, droge mond en tong, onregelmatig plassen, donker gekleurde urine, droge huid)
- spierpijn
- vermoeidheid
- tinteling of gevoelloosheid
- wazig zicht
- geluiden (bijv. sissen, zoemen) in de oren

Zeer zelden

- duizeligheid
- diarree
- gewrichtspijn

Niet bekend

- problemen met ademen
- ernstig verminderde urine-uitscheiding
- laag natriumgehalte in het bloed (soms met misselijkheid, vermoeidheid, verwarring, malaise, stuiptrekkingen)
- laag kaliumgehalte in het bloed (soms met spierzwakte, spierspasmen, afwijkend hartritme)
- laag aantal witte bloedcellen in het bloed (met symptomen zoals koorts, huidinfecties, zere keel of mondzweren door infecties, zwakheid)
- verhoogd bilirubinegehalte in het bloed (die in ernstige gevallen een gele huid en ogen kan veroorzaken)
- verhoogd bloedureumstikstof en creatinine in het bloed (die kunnen duiden op een afwijkende nierfunctie)
- verhoogde urinezuurgehalte in het bloed (die in ernstige gevallen jicht kan veroorzaken)
- syncope (flauwvallen)

Bijwerkingen die gemeld zijn met valsartan of hydrochoorthiazide alleen, maar die niet gezien zijn met Diovan Comp:

Valsartan

Soms

- draaierig gevoel
- buikpijn

Niet bekend

- huiduitslag met of zonder jeuk, alsmede sommige van de volgende tekenen of symptomen: koorts, gewrichtspijn, spierpijn, gezwollen lymfeklieren en/of griepachtige symptomen
- uitslag, paars-rode vlekken, koorts, jeuk (symptomen van ontsteking van bloedvaten)
- laag aantal bloedplaatjes (soms met ongebruikelijke bloeding of bloeditstorting)
- hoog kaliumgehalte in het bloed (soms met spierspasmen, afwijkend hartritme)
- allergische reacties (met symptomen zoals uitslag, jeuk, galbulten, problemen met ademen of slikken, duizeligheid)
- zwelling vooral van het gezicht en keel; uitslag, jeuk
- verhoging van leverfunctiewaarden
- verlaagd hemoglobinegehalte en verlaagd percentage rode bloedcellen in het bloed (die beide, in ernstige gevallen, anemie kunnen veroorzaken)
- nierfalen

Hydrochloorthiazide

Vaak

- jeukende uitslag en andere vormen van uitslag
- verminderde eetlust
- milde misselijkheid en overgeven
- duizeligheid, flauwvallen bij het recht op gaan staan
- impotentie

Zelden

- zwelling en blaarvorming van de huid (als gevolg van verhoogde gevoeligheid voor de zon)
- verstopping, ongemakkelijk gevoel in maag en darmen, leveraandoeningen (gele huid of ogen)
- onregelmatige hartslag
- hoofdpijn
- slaapstoornissen
- neerslachtigheid (depressie)
- laag aantal bloedplaatjes (soms met bloeding of bloeditstorting onder de huid)

Zeer zelden

- ontsteking van de bloedvaten met symptomen zoals uitslag, paarsachtig-rode vlekken, koorts
- jeukende of rode huid
- blaarvorming op de lippen, ogen of mond
- vervellen
- koorts
- uitslag in het gezicht gepaard gaand met gewrichtspijn
- spieraandoening
- koorts (cutane lupus erythematoses)
- ernstige pijn in bovenste deel van de maag; tekort of lage aantallen van verschillende bloedcellen
- ernstige allergische reacties
- problemen met ademen
- longontsteking, ademnood

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIOVAN COMP

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik Diovan Comp niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.
- [Vermeldingen bewaarcondities - nationaal te implementeren]
- Gebruik Diovan Comp niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd of dat de verpakking geopend is geweest.
- Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Diovan Comp

[Nationaal te implementeren]

Hoe ziet Diovan Comp er uit en wat is de inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[Nationaal te implementeren]