

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovane 80/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Bułgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Bułgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Bułgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Bułgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Bułgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Czechy	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czechy	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Czechy	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czechy	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Czechy	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czechy	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Finlandia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francja	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francja	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francja	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	walsartan + hydrochlorotiazyd	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	walsartan + hydrochlorotiazyd	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Włochy	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	walsartan + hydrochlorotiazyd	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Włochy	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	walsartan + hydrochlorotiazyd	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Litwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Litwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Litwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Holandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan	80/12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Rumunia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimato filmate	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Rumunia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimato filmate	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Rumunia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimat filmate	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowacja	Novartis s.r.o. Prague Czechy	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowacja	Novartis s.r.o. Prague Czechy	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowacja	Novartis s.r.o. Prague Czechy	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12.5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con película mg	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Sweden	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp	80 mg / 12.5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp	160 mg / 12.5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	walsartan + hydrochlorotiazyd	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	walsartan + hydrochlorotiazyd	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>INN</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU DIOVAN COMP POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Diovan Comp zawiera walsartan i hydrochlorotiazyd. Walsartan to doustnie stosowany bloker receptora angiotensyny II (ARB), a hydrochlorotiazyd (HCTZ) to diuretyk. Terapia skojarzona jest pomocna u pacjentów, u których stosowanie walsartanu w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego.

CHMP stwierdził wiele niezgodności w informacji o produkcie dla preparatu Diovan.

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania (zatwierdzone wskazania do stosowania, zob. aneks III)

„Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych”

Wyniki badań klinicznych III fazy (2 analiz czynnikowych i 6 badań z udziałem pacjentów nieodpowiadających na leczenie) wskazują, że leczenie skojarzone walsartanem z HCTZ jest skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem bez żadnych dodatkowych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji. Skuteczność walsartanu/HCTZ była długoterminowa (1–3 lata) i w porównaniu z leczeniem krótkoterminowym nie obserwowano istotnych zdarzeń niepożądanych. Skojarzenie walsartan/HCTZ było zasadniczo dobrze tolerowane, a profile zdarzeń niepożądanych i reakcji niepożądanych na lek były zgodne z klasą farmaceutyczną. Również profil bezpieczeństwa składników można uznać za dobrze poznany. Ostatecznie CHMP zalecił, tak samo jak w ostatnio zakończonej procedurze arbitrażu dla preparatu Cozaar Comp, że w tym wskazaniu sformułowanie „antagonista angiotensyny II” należy zmienić na „walsartan”.

CHMP przyjął następujące sformułowania:

„Preparat Diovan Comp, lek skojarzony o ustalonych dawkach, jest wskazany u pacjentów, u których monoterapia za pomocą walsartanu lub hydrochlorotiazydu nie zapewnia odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego”.

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

W tym punkcie CHMP stwierdził wiele niezgodności.

Pierwsza z nich dotyczy propozycji, aby dostosować dawkowanie do dawek o większej mocy, podkreślając w ten sposób, że bezpośredniej zmiany leczenia można dokonać wyłącznie u pacjentów, u których w monoterapii stosowany jest walsartan. Wyniki dwóch analiz czynnikowych i informacje zawarte w „Wytocznych prowadzenia badań klinicznych dotyczących oceny produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego” przemawiają za bezpośrednim przejściem z monoterapii na lek skojarzony o ustalonych dawkach 160/25 mg lub 320/12,5–25 mg u pacjentów, u których monoterapia za pomocą walsartanu lub hydrochlorotiazydu nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego.

Znajdując podstawy do poparcia tej propozycji przejścia z monoterapii za pomocą HCTZ na leczenie skojarzone zawierające 160 lub 320 mg walsartanu, CHMP uznał, że bardziej wskazane będzie stopniowe zwiększanie dawki.

Drugie zagadnienie przedstawione w liście nierozwiązanych problemów dotyczyło sposobu stopniowego zwiększania dawki. Ponieważ u pewnego odsetka pacjentów można uzyskać wyrównanie ciśnienia tętniczego poprzez zwiększenie dawki tylko jednego ze składników i przez wzgląd na bezpieczeństwo w odniesieniu do reakcji niepożądanych wskutek zwiększania dawki obu składników, CHMP zalecił zwiększanie dawki tylko jednego ze składników w tym samym czasie.

CHMP przyjął następujące sformułowania:

„Zalecana dawka preparatu Diovan Comp X mg/Y mg wynosi jedną tabletkę powlekowaną raz na dobę. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników. W każdym przypadku należy kontrolować skutki stopniowego zwiększania dawki poszczególnych składników do następnej dawki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego i innych zdarzeń niepożądanych. Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych można zalecić bezpośrednie przejście z monoterapii do leczenia skojarzonego ustalonymi dawkami u pacjentów, u których monoterapia za pomocą

walsartanu lub hydrochlorotiazydu nie zapewnia prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, pod warunkiem przestrzegania zalecanej kolejności zwiększania dawki.

Po wdrożeniu leczenia należy ocenić odpowiedź kliniczną na preparat Diovan Comp i jeśli ciśnienie tętnicze pozostaje niewyrównane, dawka leku może być zwiększona poprzez zwiększenie dawki któregośkolwiek ze składników do maksymalnej dawki preparatu Diovan Comp 320 mg/25 mg”.

Trzecie omawiane zagadnienie dotyczyło ograniczenia zawartego w obecnej procedurze wzajemnego uznania ChPL w zakresie stosowania obu skojarzeń walsartan/HCTZ: 160/25 i 320/25 mg wyłącznie u pacjentów, u których średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej (MSDBP) wynosi ≥ 100 mmHg. Jednakże zgodnie z europejskimi wytycznymi w zakresie leczenia nadciśnienia tętniczego (Mancia i wsp., Eur Heart J 2007;28(12):1462–536) takie ograniczenie już nie obowiązuje. Ponadto należy wziąć pod uwagę ogólny korzystny profil korzyści do ryzyka skojarzeń walsartan/HCTZ 160/25 i 320/25 mg.

W celu oceny możliwości usunięcia obecnego ograniczenia CHMP ocenił dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z analizy podgrup pacjentów z wyjściowym MSDBP < 100 mmHg i MSDBP ≥ 100 mmHg. CHMP, zauważając, że wpływ leczenia u pacjentów z wyższym wyjściowym ciśnieniem tętniczym był większy, uznał, że ograniczenie stosowania walsartanu/HCTZ 160/25 i 320/25 mg do grupy pacjentów z mocno podwyższonym ciśnieniem tętniczym już nie obowiązuje.

Czwarte omawiane zagadnienie dotyczyło czasu potrzebnego do uzyskania maksymalnego działania. CHMP stwierdził, że w badaniach z udziałem pacjentów nieodpowiadających na leczenie obserwowano większe, w porównaniu z badaniami czynnikowymi, obniżenie zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego dla wszystkich mocy dawek w okresie od 4 do 8 tygodni. Jednakże dane kliniczne wskazują, że przeciwnadciśnieniowy wpływ wszystkich dawek walsartanu/HCTZ jest wyraźnie widoczny w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie osiąga się po 4 tygodniach leczenia. Na poparcie tych dowodów przedstawiono dwa badania: z grupami kontrolnymi leczonymi placebo i badania z udziałem grup nieodpowiadających na leczenie walsartanem w monoterapii.

Podsumowując, CHMP uznał, co następuje: *„Działanie obniżające ciśnienie jest wyraźnie widoczne w ciągu 2 tygodni. U większości pacjentów maksymalne działanie występuje po 4 tygodniach. Jednakże niektórzy pacjenci mogą wymagać leczenia przez okres 4–8 tygodni. Należy to uwzględnić podczas stopniowania dawki”.*

Odnosnie do samej najwyższej dawki CHMP uznał, co następuje:

„Jeśli po 8 tygodniach leczenia brak jest znaczącego dodatkowego wpływu preparatu Diovan Comp 320 mg/25 mg, należy rozważyć leczenie za pomocą dodatkowego lub alternatywnego przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego (patrz pkt 5.1)”.

Jeśli chodzi o zaburzenia funkcji wątroby, większość walsartanu usuwana jest z organizmu głównie w postaci niezmienionej z żółcią w procesie klirensu wątrobowego. Biorąc pod uwagę, że walsartan nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami funkcji wątroby, marskością żółciową i cholestazą, CHMP zalecił wstawienie odniesień do pkt 4.3, 4.4 i 5.2.

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Nie stwierdzono istotnych rozbieżności dotyczących przeciwwskazań.

Następujące przeciwwskazania nie zostały włączone we wszystkich państwach członkowskich:

- encefalopatia wątrobowa
- niedrożność dróg żółciowych
- dna moczanowa
- choroba Addisona.

Przeciwwskazania te zostały usunięte z poprawionej informacji o produkcie, ponieważ CHMP znalazł wystarczające uzasadnienia, aby zatwierdzić cztery wykluczenia.

W odniesieniu do stosowania preparatu Diovan Comp w ciąży i w czasie laktacji CHMP uznał, aby w poprawionej ChPL usunąć laktację jako przeciwwskazanie.

Stosowanie antagonistów AIIIR (receptora angiotensyny II) nie powinno być przeciwwskazane podczas okresu karmienia piersią. Chociaż hydrochlorotiazyd jest wydzielany do mleka ludzkiego, nie uzasadnia to wprowadzenia przeciwwskazania.

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W odniesieniu do pacjentów z niedoborem sodu i/lub odwodnionych, CHMP zatwierdził usunięcie ostatniego zdania tego fragmentu, uznając je za wiedzę podręcznikową: *„Objawami zwiastującymi zaburzenia równowagi wodnej i elektrolitowej są: suchość w jamie ustnej, uczucie pragnienia, osłabienie, letarg, nadmierna senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie mięśni, niedociśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak mdłości lub wymioty”*.

CHMP zalecił, aby w tym punkcie zamieścić „nadwrażliwość na światło po stosowaniu hydrochlorotiazydu” z wstawieniem odniesienia do pkt 4.8 i specjalnego ostrzeżenia dotyczącego badania funkcji przytarczyc. CHMP uznał, że należy usunąć specjalne ostrzeżenie dla sportowców ze względu na fakt, że leki nie powinny być przyjmowane do celów sportowych.

Punkt 4.5 – Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Zgodnie z zaleceniami CHMP włączone zostały interakcje z walsartanem i z hydrochlorotiazydem. Usunięto także fragment dotyczący interakcji z tetracykliną.

W odniesieniu do jednoczesnego stosowania alkoholu podczas stosowania preparatu Diovan Comp omówiono twierdzenie o możliwości nakładania się wpływów wywołujących ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego.

CHMP rozważył dodanie informacji dotyczących białek transportowych biorących udział w pobieraniu i wydalaniu walsartanu i hydrochlorotiazydu w tym punkcie. Podmiot odpowiedzialny uzasadnił decyzję o niezawieraniu informacji dotyczącej udziału białek transportowych w pkt 4.5 ChPL preparatu Diovan Comp odpowiednio do wyniku procedury arbitrażu dla preparatu Diovan.

CHMP zatwierdził włączenie informacji o interakcjach preparatu Diovan Comp z metforminą i jodowymi środkami kontrastującymi w ujednoliconej informacji o produkcie.

Punkt 4.6 – Ciąża i laktacja

W październiku 2007 r. wprowadzono ujednolicone sformułowanie dotyczące stosowania leków z klasy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) podczas ciąży (zalecenia grupy roboczej EMEA ds. bezpieczeństwa farmakoterapii dotyczące stosowania inhibitorów ACE i AIIIRA w ciąży). Na podstawie uwag z przeglądu jakości dotyczących preparatu Diovan i treści oznakowania dla klasy dotyczącej stosowania AIIIRA podczas ciąży wprowadzono pkt 4.6.

Dla lepszego zrozumienia CHMP poprawił ten punkt i uzgodnił wprowadzenie informacji dotyczącej tiazydu.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

CHMP zatwierdził włączenie reakcji niepożądaney *Niewydolność nerek* jak w wykazie w ChPL preparatu Diovan. Uzasadnione jest także włączenie *omdlenia* w punkcie 4.8. Zgodnie z „Wytuczynymi w sprawie ChPL” CHMP umieścił reakcję niepożądaną: omdlenie w kategorii częstości występowania „nieznana”.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- charakterystyki produktu leczniczego, oznakowanie opakowań, ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu;

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III dla preparatu Diovan Comp pod różnymi nazwami (zob. aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg/25 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg/25 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 80 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
Każda tabletka zawiera 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
Każda tabletka zawiera 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.
Każda tabletka zawiera 320 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
Każda tabletka zawiera 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.
[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych.

Produkt złożony Diovan Comp o ustalonej dawce jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Diovan Comp X mg/Y mg to jedna tabletka powlekana raz na dobę. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu. W każdym przypadku, przy dostosowaniu/zwiększaniu dawki poszczególnych składników należy uwzględnić ryzyko wystąpienia niedociśnienia i innych działań niepożądanych.

Jeśli istnieje kliniczne uzasadnienie, można rozważyć bezpośrednią zmianę z monoterapii na leczenie produktem złożonym o ustalonej dawce u pacjentów, których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii walsartanem lub hydrochlorotiazydem, pod warunkiem, że produkt ten podaje się w dawce, która została wcześniej dobrana dla każdego składnika indywidualnie.

Po rozpoczęciu terapii należy ocenić odpowiedź kliniczną na leczenie produktem leczniczym Diovan Comp, a jeśli ciśnienia krwi nie udaje się kontrolować, dawkę leku można zwiększyć poprzez zwiększenie dawki każdego ze składników do uzyskania dawki maksymalnej 320 mg/25 mg produktu Diovan Comp.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni.

U większości pacjentów maksymalny efekt jest obserwowany w ciągu 4 tygodni. Jednakże, u niektórych pacjentów wymagane jest od 4 do 8 tygodni leczenia. Należy wziąć to pod uwagę przy dostosowaniu dawki.

Jeśli po 8 tygodniach stosowania produktu Diovan Comp 320 mg/25 mg nie wystąpi istotny efekt jego działania, należy rozważyć podanie dodatkowego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Diovan Comp może być przyjmowany niezależnie od posiłków; powinien być podawany wraz z wodą.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). Ze względu na składnik produktu, hydrochlorotiazyd, Diovan Comp jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę (patrz punkt 4.4). Stosowanie produktu Diovan Comp jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności, nie zaleca się stosowania produktu Diovan Comp u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walsartan, hydrochlorotiazyd, inne leki będące pochodnymi sulfonamidów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiponatremia, hiperkalcemia i objawowa hiperurykemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmiany stężenia elektrolitów w surowicy

Walsartan

Produkt nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.). Należy zapewnić odpowiednie kontrolowanie stężenia potasu.

Hydrochlorotiazyd

Opisywano przypadki hipokaliemii podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu. Zaleca się częste monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazydem, było związane z występowaniem hiponatremii i zasadowicy hipochloremicznej. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd,

nasilają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemii. Tiazydowe leki moczopędne zmniejszają wydalanie wapnia, co może być przyczyną hiperkalcemii. U wszystkich pacjentów przyjmujących leki moczopędne należy oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy w odpowiednich odstępach czasu.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

Pacjenci otrzymujący tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, powinni być obserwowani pod kątem objawów świadczących o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej.

W rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem Diovan Comp u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Diovan Comp należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Pacjenci z ciężką przewlekłą niewydolnością serca lub innymi stanami związanymi ze stymulacją układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek. Stosowanie produktu Diovan Comp u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością serca nie zostało ustalone.

Dlatego nie można wykluczyć, że również stosowanie produktu Diovan Comp może być związane z zaburzeniami czynności nerek z uwagi na hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Nie należy stosować produktu Diovan Comp u tych pacjentów.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Produktu Diovan Comp nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, bądź zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, ponieważ stężenie mocznika we krwi i stężenie kreatyniny w surowicy może być podwyższone u tych pacjentów.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu Diovan Comp nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (HOCM).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min (patrz punkt 4.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przyjmujących Diovan Comp zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy.

Przeszczep nerek

Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu Diovan Comp u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Diovan Comp należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Toczeń rumieniowaty układowy

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uaktywnienia układowego tocznia rumieniowatego pod wpływem tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmieniać tolerancję glukozy oraz zwiększać stężenie cholesterolu, trójglicerydów i kwasu moczowego w surowicy. Pacjenci z cukrzycą mogą wymagać dostosowania dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem oraz powodować nieznaczne, przemijające podwyższenie stężenia wapnia w surowicy przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może świadczyć o współistniejącej nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem badań oceniających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydowych leków moczopędnych.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli konieczne jest wznowienie terapii lekiem moczopędnym, zaleca się ochronę narażonej powierzchni ciała przed działaniem promieni słonecznych lub przed sztucznym promieniowaniem UVA.

Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ogólne

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy już wcześniej doświadczyli reakcji nadwrażliwości na innych antagonistów receptora angiotensyny II. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z alergią i astmą.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu i hydrochlorotiazydu

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Lit

Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i tiazydów, w tym hydrochlorotiazydu. Z powodu braku doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, nie zaleca się tego leczenia skojarzonego. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ścisłe kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Diovan Comp może nasilać działanie innych leków o właściwościach przeciwnadciśnieniowych (np. inhibitorów ACE, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów kanałów wapniowych).

Aminy presyjne (np. noradrenalina, adrenalina)

Możliwe jest osłabienie reakcji na aminy presyjne, jednak osłabienie tego efektu nie jest wystarczające, by wykluczyć ich stosowanie.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g/dobę i nieselektywne NLPZ

NLPZ mogą osłabiać hipotensyjne działanie zarówno antagonistów receptora angiotensyny II, jak i hydrochlorotiazydu, gdy leki te podawane są jednocześnie. Ponadto, jednoczesne stosowanie produktu

Diovan Comp i NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Z tego względu zaleca się kontrolę czynności nerek na początku leczenia, jak również zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta.

Interakcje związane ze stosowaniem walsartanu

Równoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas i inne substancje, które mogą zwiększać stężenie potasu

Jeśli zostanie stwierdzona konieczność zastosowania produktu leczniczego wpływającego na stężenie potasu w skojarzeniu z walsartanem, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Brak interakcji

W badaniach interakcji lekowych walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z walsartanem i żadną z następujących substancji: cymetydyna, warfaryna, furosemid, digoksyna, atenolol, indometacyna, hydrochlorotiazyd, amlodypina i glibenklamid. Digoksyna i indometacyna mogą wchodzić w interakcje z hydrochlorotiazylem, będącym składnikiem Diovan Comp (patrz interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazidu).

Interakcje związane ze stosowaniem hydrochlorotiazidu

Wymagana ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu

Leki powodujące utratę potasu i hipokaliemię (np. leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu z moczem, kortykosteroidy, leki przeczyszczające, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, penicylina G, kwas salicylowy i jego pochodne)

W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków ze skojarzeniem walsartanu i hydrochlorotiazidu zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Leki te mogą nasilać wpływ hydrochlorotiazidu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Leki, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes

- Klasa Ia leków przeciwwarytmicznych (np. chinidyna, hydrochinidyna, dizopiramid)
- Klasa III leków przeciwwarytmicznych (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- Niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- Inne (np. beprydyl, cisapryd, difemanil, erytromycyna dożylnie, halofantryna, ketanseryna, mizolastyn, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina dożylnie)

Hydrochlorotiazyd podawany z lekami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, należy stosować ostrożnie ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii.

Glikozydy naparstnicy

Może wystąpić hipokaliemia lub hipomagnezemia wywołana przez tiazydowe leki moczopędne jako działanie niepożądane sprzyjające zaburzeniom rytmu serca spowodowanym stosowaniem glikozydów naparstnicy.

Sole wapnia i witamina D

Podawanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazidu, z witaminą D lub solami wapnia może nasilić wzrost stężenia wapnia w surowicy.

Leki przeciwcukrzycowe (leki doustne i insulina)

Leczenie tiazydem może wpływać na tolerancję glukozy. Może zająć konieczność dostosowania dawki leków przeciwcukrzycowych.

Należy zachować ostrożność podając metforminę z uwagi na ryzyko kwasicy mleczanowej wywołanej przez ewentualną czynnościową niewydolność nerek, związaną ze stosowaniem hydrochlorotiazidu.

Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd

Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, z lekami beta-adrenolitycznymi może zwiększać ryzyko hiperglikemii. Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą nasilać działanie zwiększające stężenie glukozy diazoksydu.

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (probenecyd, sulfinpirazon i allopurinol)

Hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy i z tego względu może zająć konieczność dostosowania dawki leków nasilających wydalanie kwasu moczowego z moczem. Konieczne może okazać się zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurinol.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Dostępność biologiczna tiazydowych leków moczopędnych może zostać zwiększona pod wpływem leków przeciwcholinergicznych, najprawdopodobniej w wyniku spowolnienia perystaltyki przewodu pokarmowego i opóźnienia opróżniania żołądka z treści pokarmowej.

Amantadyna

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Żywnice: cholestyramina i kolestypol

Żywnice jonowymienne zaburzają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych przez nerki i nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, nasilają działanie pochodnych kurary.

Cyklosporyna

Jednoczesne leczenie cyklosporyną może zwiększyć ryzyko hiperurykemii i powikłań typu dny.

Alkohol, leki znieczulające i uspokajające

Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

Metildopa

Zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone metyldopą i hydrochlorotiazydem.

Karbamazepina

U pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd jednocześnie z karbamazepiną może wystąpić hiponatremia. Pacjentów tych należy zatem poinformować o możliwości wystąpienia hiponatremii, a ich stan powinien być odpowiednio monitorowany.

Środki kontrastowe z zawartością jodu

U pacjentów z odwodnieniem wywołanym lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza po podaniu dużych dawek produktów zawierających jod. Przed podaniem tych leków pacjenta należy ponownie nawodnić.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Walsartan

Nie zaleca się stosowania leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie leków AIIRA jest przeciwwskazane w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Potwierdzone dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po podaniu inhibitorów ACE w trakcie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, niemniej nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Brak jest danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA), niemniej podobne ryzyko może istnieć dla tej klasy leków. Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Stwierdzono, że ekspozycja na AIIRA w drugim i trzecim trymestrze wywiera toksyczny wpływ na płody (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodki ludzkie (niewydolność nerek, hipotonia, hiperkaliemia) (patrz również punkt 5.3).

W razie ekspozycji na AIIRA począwszy od drugiego trymestru ciąży zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i rozwoju czaszki.

Niemowlęta, których matki stosowały AIIRA, należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku niedociśnienia (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Brak wystarczających badań na zwierzętach. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może niekorzystnie wpływać na perfuzję płodowo-łożyskową oraz może powodować takie działania u płodu i noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Laktacja

Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiet karmiących. Z tego względu stosowanie produktu Diovan Comp w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Preferuje się alternatywne leki o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Diovan Comp na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i laboratoryjnych występujące częściej po walsartanie z hydrochlorotiazydem niż po podaniu placebo oraz pojedyncze zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione niżej z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Podczas leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazydem mogą wystąpić działania niepożądane związane z każdym ze składników podanych w monoterapii, których nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, poczynając od najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem / hydrochlorotiazydem

Nie znana

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, hipokaliemia, hiponatremia, zwiększenie stężenia azotu moczniowego we krwi, neutropenia

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej po zastosowaniu każdego ze składników leku mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Diovan Comp, nawet, jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu.

Tabela 2. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z walsartanem

Niezbyt często	Ból brzucha
----------------	-------------

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nie znana

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nie znana

Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie znana

Niewydolność nerek

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z hydrochlorotiazylem

Hydrochlorotiazyl jest lekiem często przepisywanym od wielu lat, nierzadko w dawkach większych niż podawane w produkcie Diovan Comp. U pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi, w tym hydrochlorotiazylem, w monoterapii zgłaszano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko

Małopłytkowość, niekiedy z plamicą

Bardzo rzadko

Agranulocytoza, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia psychiczne

Rzadko

Depresja, zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko

Ból głowy

Zaburzenia serca

Rzadko

Zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe

Często

Niedociśnienie ortostyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko

Niewydolność oddechowa z zapaleniem i obrzękiem płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Utrata apetytu, łagodne nudności i wymioty

Rzadko

Zaparcie, uczucie dyskomfortu w przewodzie pokarmowym
Zapalenie trzustki

Bardzo rzadko

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko

Cholestaza wewnątrzwątrobowa lub żółtaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często

Pokrzywka i inne postacie wysypki

Rzadko

Uczulenie na światło

Bardzo rzadko

Martwicze zapalenie naczyń i toksyczna nekroliza naskórka, skórne reakcje tocznio-podobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często

Impotencja

4.9 PrzedawkowanieObjawy

Przedawkowanie walsartanu może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, co może doprowadzić do zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu. Ponadto, na skutek przedawkowania hydrochlorotiazylu mogą wystąpić takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: nudności, senność, hipowolemia i zaburzenia elektrolitowe związane z zaburzeniami rytmu serca i skurczami mięśni.

Leczenie

Postępowanie po przedawkowaniu zależy od czasu przyjęcia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów; najistotniejsze jest ustabilizowanie krążenia.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, a następnie szybko uzupełnić sole i płyny.

Usunięcie walsartanu z krążenia za pomocą hemodializy nie jest możliwe z uwagi na silne wiązanie z białkami osocza, natomiast hydrochlorotiazyd może być usuwany tą drogą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne, walsartan i leki moczopędne; Kod ATC: C09D A03.

Walsartan/hydrochlorotiazyd

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) i hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (60%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (25%) i samym hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (27%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 80 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 80 mg (3,9/5,1 mmHg) i walsartanem w dawce 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (51%) w porównaniu z walsartanem w dawce 80 mg (36%) i walsartanem w dawce 160 mg (37%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazydem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i zarówno hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) jak i walsartanem w dawce 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80/12,5 mg (64%) w porównaniu z placebo (29%) i hydrochlorotiazydem (41%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (ciśnienie krwi <140/90 mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mmHg lub

obniżenie ciśnienia rozkurczowego o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (25%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnica w obniżeniu ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 160/25 mg a 160/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) oraz walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) w porównaniu z leczeniem hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (ciśnienie krwi $< 140/90$ mmHg lub obniżenie ciśnienia skurczowego o ≥ 20 mmHg lub obniżenie ciśnienia rozkurczowego o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (50%) w porównaniu z samym hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (25%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 160 mg, znamienne większe średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), jak i leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Różnica w obniżeniu ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 160/25 mg a 160/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamienne większego odsetka pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) w porównaniu z walsartanem w dawce 160 mg (49%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamienne większe

średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) w porównaniu z placebo (1,9/4,1 mmHg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (12,7/9,3 mmHg) oraz walsartanem w dawce 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Ponadto, u znamiennej większości pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/25 mg (81%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 160/12,5 mg (76%) w porównaniu z placebo (29%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (54%) i walsartanem w dawce 160 mg (59%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 320 mg, znamiennej większości średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg), jak i leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Różnica w obniżeniu skurczowego ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 320/25 mg a 320/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamiennej większości pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 320/25 mg (75%) i 320/12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (53%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamiennej większości średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) i 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu z placebo (7,0/5,9 mmHg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) oraz walsartanem w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto, u znamiennej większości pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 320/25 mg (85%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 320/12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (66%) i walsartanem w dawce 320 mg (69%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu badaniu z udziałem pacjentów nie reagujących wystarczająco na leczenie walsartanem w dawce 320 mg, znamiennej większości średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu zarówno leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg), jak i leczenia skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazylem w dawce 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) w porównaniu z leczeniem walsartanem w dawce 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Różnica w obniżeniu skurczowego ciśnienia krwi pomiędzy dawkami 320/25 mg a 320/12,5 mg również osiągnęła znamienność statystyczną. Ponadto, u znamiennej większości pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazylem w dawce 320/25 mg (75%) i 320/12,5 mg (69%) w porównaniu z walsartanem w dawce 320 mg (53%).

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, ze schematem oceny czynnikowej, porównującym leczenie skojarzone różnymi dawkami walsartanu z hydrochlorotiazylem z leczeniem poszczególnymi składnikami w monoterapii, znamiennej większości średnie obniżenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi obserwowano po podaniu leczenia

skojarzonego walsartanem/hydrochlorotiazydem w dawce 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) i 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) w porównaniu z placebo (7,0/5,9 mmHg) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (14,5/10,8 mmHg) oraz walsartanem w dawce 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Ponadto, u znamiennej większości pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (rozkurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg lub obniżenie o ≥ 10 mmHg) po zastosowaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 320/25 mg (85%) i skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 320/12,5 mg (83%) w porównaniu z placebo (45%) i odpowiadającą im monoterapią, tzn. hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg (66%) i walsartanem w dawce 320 mg (69%).

W badaniach klinicznych, w których podawano walsartan z hydrochlorotiazydem obserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy występowało częściej u pacjentów otrzymujących 25 mg hydrochlorotiazydu niż u pacjentów leczonych 12,5 mg hydrochlorotiazydu. W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego walsartanem z hydrochlorotiazydem, działanie hydrochlorotiazydu polegające na zmniejszaniu stężenia potasu było osłabione pod wpływem oszczędzającego potas działania walsartanu.

Korzystny wpływ walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem na zachorowalność lub śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest obecnie znany. Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazydem zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób i zgonu z powodu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego.

Walsartan

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT₁, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT₁ przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT₂, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT₁. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁ i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT₁ niż do receptora AT₂. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji układu krążenia.

Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennej mniejsza ($P < 0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ($P < 0,05$).

Podawanie walsartanu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym powoduje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi bez wpływu na częstość tętna. U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania, maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu którejkolwiek z dawek jest na ogół osiągane w ciągu 2-4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazydem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu.

Nagłe odstawienie walsartanu nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani innymi klinicznymi zdarzeniami niepożądanymi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią wykazano, że walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (ang. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) oceniono zmniejszanie wydalania albumin w moczu (UAE) podczas leczenia walsartanem (80-160 mg/dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg/dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średnia wieku: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan: 58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem krwi oraz z zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach UAE zmniejszyło się (p <0,001) o 42% (-24,2 µg/min; 95% przedział ufności: -40,4 do -19,1) u pacjentów leczonych walsartanem i o około 3% (-1,7 µg/min; 95% przedział ufności: -5,6 do 14,9) u pacjentów leczonych amlodypiną pomimo podobnych wskaźników zmniejszenia ciśnienia krwi w obu grupach. W badaniu DROP (ang. *Diovan Reduction of Proteinuria*) dokonano dalszej oceny skuteczności walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi =150/88 mmHg) z cukrzycą typu 2, albuminurią (średnia = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy = 80 µmol/l). Przeprowadzono randomizację pacjentów do jednej z 3 dawek walsartanu (160, 320 i 640 mg/dobę), a następnie prowadzono leczenie przez 30 tygodni. Celem badania było ustalenie optymalnej dawki walsartanu w zakresie zmniejszania UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach nastąpiło znaczne zmniejszenie procentowe UAE o 36% w stosunku do poziomu początkowego przy leczeniu walsartanem w dawce 160 mg (95% przedział ufności: 22% do 47%) i o 44% przy leczeniu walsartanem w dawce 320 mg (95% przedział ufności: 31% do 54%). Stwierdzono, że dawka 160-320 mg walsartanu powodowała klinicznie istotne zmniejszenie UAE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

Hydrochlorotiazyd

Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie będący głównym miejscem wiązania dla moczopędnego działania tiazydów oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Mechanizm działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego Na⁺Cl⁻, prawdopodobnie w drodze konkurencji o miejsca Cl⁻, wpływając na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów: działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równym stopniu, a działanie pośrednie to działanie moczopędne, zmniejszające objętość osocza, a w rezultacie zwiększające aktywność reninową osocza, zwiększające wydzielanie aldosteronu, zwiększające wydalanie potasu z moczem i zmniejszające stężenie potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc podczas jednoczesnego podawania walsartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż po zastosowaniu monoterapii hydrochlorotiazydem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walsartan/hydrochlorotiazyd

Dostępność układowa hydrochlorotiazydu jest zmniejszona o około 30% podczas jednoczesnego podawania walsartanu. Kinetyka walsartanu nie ulega znacznym zmianom pod wpływem jednoczesnego podawania hydrochlorotiazydu. Wspomniana interakcja nie ma wpływu na stosowanie walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem, ponieważ w kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano wyraźne działanie przeciwnadciśnieniowe leczenia skojarzonego, większe niż po zastosowaniu każdego ze składników w monoterapii lub placebo.

Walsartan

Wchłanianie

Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 23%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie

przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znamienne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji walsartanu w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami.

Biotransformacja

Walsartan nie ulega biotransformacji w większym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola powierzchni pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

Wydalenie

Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z kałem (około 83% dawki) i z moczem (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu dożylnym klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Wchłanianie hydrochlorotiazydu po podaniu dawki doustnej następuje szybko ($t_{\max}$ około 2 h) i jest podobne dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Bezwzględna dostępność biologiczna hydrochlorotiazydu wynosi 60–80% po podaniu doustnym. Zgłaszano, że przyjmowanie hydrochlorotiazydu z pokarmem zarówno zmniejszało jak i zwiększało układową dostępność leku w porównaniu z podaniem go na czczo. Działania te nie były nasilone, a ich znaczenie kliniczne jest minimalne. Zwiększenie średniej wielkości pola powierzchni pod krzywą przebiega liniowo i jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Wielokrotne podawanie hydrochlorotiazydu nie powoduje zmian jego właściwości farmakokinetycznych, a dawkowanie raz na dobę skutkuje minimalną kumulacją leku.

Dystrybucja

Kinetykę dystrybucji i eliminacji opisuje zasadniczo dwuwykładnicza funkcja zaniku. Pozorna objętość dystrybucji wynosi 4–8 l/kg.

Hydrochlorotiazyd znajdujący się w układzie krążenia wiąże się z białkami osocza (40–70%), głównie z albuminami. Hydrochlorotiazyd ulega również kumulacji w erytrocytach w ilości stanowiącej około 1,8-krotność kumulacji w osoczu.

Wydalenie

W przypadku hydrochlorotiazydu ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Klirens nerkowy polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 6–15 h.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Ograniczone dane sugerują, że układowy klirens hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku, zarówno zdrowych jak i chorujących na nadciśnienie, w porównaniu ze zdrowymi młodymi ochotnikami.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania zalecanych dawek produktu Diovan Comp nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów z klirens kreatyniny mieszczącym się w zakresie 30–70 ml/min.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Diovan Comp u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) oraz u pacjentów dializowanych. Walsartan wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza i nie można go usunąć za pomocą dializy, natomiast hydrochlorotiazyd może być usunięty z ustroju podczas dializy.

Klirens nerkowy hydrochlorotiazydu polega na biernej filtracji i czynnym wydzielaniu do kanalików nerkowych. Zgodnie z oczekiwaniami wobec związku, który jest usuwany niemal wyłącznie przez nerki, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach farmakokinetyki u pacjentów z łagodnymi ($n=6$) i umiarkowanymi ($n=5$) zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja na walsartan była niemal dwukrotnie większa w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Brak danych dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Choroba wątroby nie ma znamienego wpływu na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna toksyczność po doustnym podaniu skojarzenia walsartanu z hydrochlorotiazydem była oceniana u szczurów i marmozet w badaniach trwających do 6 miesięcy. Nie odkryto żadnych danych wykluczających stosowanie terapeutycznych dawek u ludzi.

Zmiany wywołane stosowaniem produktu złożonego w badaniach toksyczności przewlekłej są najprawdopodobniej spowodowane przez walsartan wchodzący w skład produktu. Narządem docelowym, w którym objawiała się toksyczność były nerki, a reakcja była bardziej wyraźna u marmozet niż u szczurów. Stosowanie produktu złożonego było przyczyną uszkodzenia nerek (neuropatii i nacieków bazofilowych w kanalikach nerkowych, zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwiększenia objętości moczu i stężenia elektrolitów w moczu od dawki 30 mg/kg mc./dobę walsartanu w skojarzeniu z 9 mg/kg mc./dobę hydrochlorotiazydu u szczurów oraz 10 + 3 mg/kg mc./dobę u marmozet), prawdopodobnie w wyniku zmian hemodynamicznych w nerkach. Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,3 i 1,2-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

Duże dawki skojarzone walsartanu z hydrochlorotiazydem zmniejszały parametry czerwonekrwinkowe (liczbę erytrocytów, hemoglobinę, hematokryt, od dawki 100 + 31 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz 30 + 9 mg/kg mc./dobę u marmozet). Dawki te stosowane u szczurów stanowią równoważnik odpowiednio 3,0 i 12-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. U marmozet dawki te odpowiadają 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 mg/dobę walsartanu w skojarzeniu z 25 mg/dobę hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

U marmozet obserwowano również uszkodzenia błony śluzowej żołądka (od dawki 30 + 9 mg/kg mc./dobę). Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem prowadziło również do przerostu tętniczek doprowadzających w nerkach (przy dawce 600 + 188 mg/kg mc./dobę u szczurów i od dawki 30 + 9 mg/kg mc./dobę u marmozet). Dawki te stosowane u marmozet stanowią równoważnik odpowiednio 0,9 i 3,5-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u

ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. U szczurów dawki te odpowiadają 18 i 73-krotności maksymalnych dawek walsartanu i hydrochlorotiazydu zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (W obliczeniach przyjęto stosowanie doustnej dawki 320 $\text{mg}/\text{dobę}$ walsartanu w skojarzeniu z 25 $\text{mg}/\text{dobę}$ hydrochlorotiazydu u pacjenta ważącego 60 kg.).

Wymienione wyżej działania wydają się wynikać z farmakologicznych działań dużych dawek walsartanu (blokowanie wywołывanego przez angiotensynę II hamowania uwalniania reniny, z pobudzaniem komórek wytwarzających reninę) i występują również po podaniu inhibitorów ACE. Wydaje się, że dane te nie mają znaczenia dla zastosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych u ludzi.

Skojarzenie walsartanu z hydrochlorotiazydem nie było badane pod kątem ewentualnego działania mutagennego, klastogennego lub rakotwórczego, ponieważ nie stwierdzono dowodów na występowanie interakcji pomiędzy tymi dwiema substancjami. Jednak badania takie były prowadzone oddzielnie dla walsartanu i hydrochlorotiazydu, nie wykazując dowodów na mutagenne, klastogenne lub rakotwórcze działanie tych substancji.

U szczurów toksyczne dawki u matki (600 mg/kg mc./dobę) w trakcie ostatnich dni ciąży i laktacji prowadziły do zmniejszenia wskaźnika przeżywalności, mniejszego przyrostu masy ciała i opóźnienia rozwoju (oddzielnie małżowiny usznej i otwór w kanale słuchowym) u potomstwa (patrz punkt 4.6). Takie dawki u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) są około 18-krotnie większe od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wyrażonej w mg/m^2 pc. (w obliczeniach przyjęto doustną dawkę 320 $\text{mg}/\text{dobę}$ i pacjenta o masie ciała 60 kg). Podobne wyniki obserwowano po podaniu walsartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem szczurom i królikom. W badaniach rozwoju zarodka i płodu (segment II) z zastosowaniem walsartanu z hydrochlorotiazydem u szczurów i królików nie stwierdzono dowodów na teratogenne działanie leku, obserwowano jednak działanie toksyczne na płód po podaniu dawek toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg/25 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg/25 mg tabletki powlekane
Walsartan/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka powlekana zawiera 80 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
Jedna tabletka powlekana zawiera 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
Jedna tabletka powlekana zawiera 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.
Jedna tabletka powlekana zawiera 320 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.
Jedna tabletka powlekana zawiera 320 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg/25 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg/25 mg tabletki powlekane
Walsartan/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 80 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 160 mg/25 mg tabletki powlekane

Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg/12,5 mg tabletki powlekane

Diovan Comp i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 320 mg/25 mg tabletki powlekane

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Walsartan/hydrochlorotiazyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Diovan Comp i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diovan Comp
3. Jak stosować lek Diovan Comp
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Diovan Comp
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK DIOVAN COMP I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Diovan Comp tabletki powlekane zawiera dwie substancje czynne zwane walsartanem i hydrochlorotiazydem. Obie te substancje pomagają kontrolować wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie).

- **Walsartan** należy do klasy leków tzw. "antagonistów receptora angiotensyny II", które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie krwi. Angiotensyna II jest substancją powstającą w organizmie człowieka, która powoduje skurcz naczyń krwionośnych, tym samym podwyższając ciśnienie krwi. Walsartan działa poprzez blokowanie aktywności angiotensyny II. W efekcie naczynia krwionośne rozszerzają się i ciśnienie krwi zmniejsza się.
- **Hydrochlorotiazyd** należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa ilość moczu, co również obniża ciśnienie krwi.

Lek Diovan Comp jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, którego nie udaje się kontrolować podaniem każdego ze składników oddzielnie.

Wysokie ciśnienie krwi zwiększa obciążenie serca i tętnic. Nieleczone może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych w mózgu, sercu i nerkach, co może skutkować udarem, niewydolnością serca lub niewydolnością nerek. Wysokie ciśnienie krwi powoduje zwiększenie ryzyka ataków serca. Obniżenie ciśnienia krwi do prawidłowego poziomu pozwala ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DIOVAN COMP

Kiedy nie stosować leku Diovan Comp:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na walsartan, hydrochlorotiazyd,

pochodne sulfonamidu (substancje chemiczne podobne do hydrochlorotiazydu) lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Diovan Comp.

- jeśli pacjentka jest w **ciąży powyżej 3. miesiąca** (lepiej jest również unikać stosowania leku Diovan Comp we wczesnym okresie ciąży – patrz część dotycząca ciąży).
- jeśli u pacjenta występuje **ciężka** choroba wątroby.
- jeśli u pacjenta występuje **ciężka** choroba nerek.
- jeśli pacjent nie może oddawać moczu.
- jeśli pacjent jest dializowany za pomocą sztucznej nerki.
- jeśli u pacjenta występuje zmniejszone stężenie potasu i sodu we krwi lub zwiększone stężenie wapnia we krwi, pomimo leczenia.
- u pacjentów z dną.

Jeśli którykolwiek z wyżej wymienionych warunków jest spełniony, nie należy stosować tego leku i skontaktować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Diovan Comp

- jeśli pacjent stosuje leki oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas lub inne leki zwiększające stężenie potasu we krwi takie jak heparyna. Konieczna może być regularna kontrola ilości potasu we krwi przez lekarza.
- jeśli u pacjenta występuje niskie stężenie potasu we krwi.
- jeśli u pacjenta występuje biegunka lub nasilone wymioty.
- jeśli pacjent przyjmuje duże dawki leków moczopędnych.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca.
- jeśli u pacjenta występuje zwichnięcie tętnicy nerkowej.
- jeśli pacjentowi w ostatnim czasie przeszczepiono nerkę.
- jeśli pacjent choruje na hiperaldosteronizm; jest to choroba, w której nadnercza wytwarzają zbyt duże ilości hormonu o nazwie aldosteron. Jeśli ta choroba jest obecna u pacjenta, stosowanie leku Diovan Comp nie jest zalecane.
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby lub nerek.
- jeśli u pacjenta występuje gorączka, wysypka i ból stawów, które mogą być objawami toczenia rumieniowatego układowego (SLE, choroba autoimmunologiczna).
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca, dna moczanowa, wysokie stężenia cholesterolu lub tłuszczów we krwi.
- jeśli u pacjenta w przeszłości występowały reakcje alergiczne po zastosowaniu innych leków obniżających ciśnienie krwi z tej grupy leków (antagonistów receptora angiotensyny II) lub jeśli u pacjenta występuje uczulenie lub astma.
- lek może powodować zwiększoną wrażliwość skóry na słońce.

Nie zaleca się stosowania leku Diovan Comp u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka uważa, że jest w ciąży (lub może zajść w ciążę). Lek Diovan Comp nie jest zalecany we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować u pacjentek po 3 miesiącu ciąży, ponieważ może on poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli zostanie zastosowany na tym etapie ciąży (patrz część dotycząca ciąży).

Stosowanie z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Diovan Comp z pewnymi innymi lekami może mieć wpływ na leczenie. Konieczna może być zmiana dawki, zastosowanie innych środków ostrożności lub, w pewnych przypadkach, odstawienie jednego z leków. Dotyczy to w szczególności następujących leków:

- litu, leku stosowanego w leczeniu pewnych rodzajów chorób psychicznych
- leków, które wpływają lub mogą być podatne na wpływ stężenia potasu we krwi, takie jak digoksyna, lek kontrolujący rytm serca, niektóre leki przeciwpsychotyczne

- leków, które mogą zwiększać ilość potasu we krwi takich jak suplementy potasu, substytuty soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, heparyna
- leków, które mogą zmniejszać ilość potasu we krwi takie jak kortykosteroidy, niektóre leki przeczyszczające
- leków moczopędnych, leków stosowanych w leczeniu dny takich jak allopurinol, terapeutycznych dawek witaminy D i suplementów wapnia, leków stosowanych w leczeniu cukrzycy (leków doustnych lub insulin)
- innych leków obniżających ciśnienie krwi, takich jak leki beta-adrenolityczne lub metyldopa bądź leków zwężających naczynia krwionośne lub pobudzających serce takich jak noradrenalina lub adrenalina
- leków zwiększających stężenie cukru we krwi, takich jak diazoksyd
- leków stosowanych w leczeniu raka takich jak metotreksat lub cyklofosfamid
- leków przeciwbólowych
- leków stosowanych w zapaleniu stawów
- leków zwiotczających mięśnie, takich jak tubokuraryna
- leków przeciwholinergicznym, takich jak atropina lub biperyden
- amantadyny (leku stosowanego w zapobieganiu grypie)
- cholestyraminy i kolestypolu (leków stosowanych w leczeniu wysokiego stężenia tłuszczów we krwi)
- cyklosporyny, leku stosowanego u pacjentów z przeszczepem narządu w celu uniknięcia odrzucenia przeszczepu
- niektórych antybiotyków (tetracyklin), leków znieczulających i uspokajających
- karbamazepiny, leku stosowanego w leczeniu napadów padaczkowych

Stosowanie leku Diovan Comp z jedzeniem i piciem

Lek Diovan Comp można stosować z posiłkiem lub bez posiłku.

Należy unikać spożywania alkoholu do czasu skonsultowania się z lekarzem. Alkohol może spowodować dalsze obniżenie ciśnienia krwi i (lub) zwiększyć ryzyko wystąpienia zawrotów głowy i omdleń.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka uważa, że jest w ciąży (lub może zajść w ciążę)**

Lekarz zwykle poradzi, aby przerwać stosowanie leku Diovan Comp przed zajściem w ciążę lub gdy tylko zostanie stwierdzone, że pacjentka jest w ciąży, i doradzi stosowanie innego leku zamiast leku Diovan Comp. Lek Diovan Comp nie jest zalecany we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować u pacjentek po 3. miesiącu w ciąży, ponieważ może on poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli zostanie zastosowany po trzecim miesiącu ciąży.

- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza rozpocząć karmienie piersią**

Lek Diovan Comp nie jest zalecany u matek karmiących piersią; lekarz może w takim przypadku wybrać inną metodę leczenia dla pacjentki, która zamierza karmić piersią, szczególnie noworodka lub wcześniaka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu, używania narzędzi lub obsługi maszyn bądź wykonywania innych czynności wymagających koncentracji każdy pacjent powinien ustalić, jak lek Diovan Comp na niego wpływa. Podobnie jak wiele innych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, Diovan Comp może w rzadkich przypadkach powodować zawroty głowy i wpływać na zdolność koncentracji.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Diovan Comp

[Do uzupełnienia na szczelble krajowym]

3. JAK STOSOWAĆ LEK DIOVAN COMP

Lek Diovan Comp należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Takie postępowanie pomoże uzyskać najlepsze rezultaty i ograniczyć ryzyko działań niepożądanych. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Osoby z wysokim ciśnieniem krwi często nie dostrzegają żadnych oznak tego problemu. Wiele z nich czuje się dość dobrze. Z tego względu tym ważniejsze jest zgłaszanie się na wizyty u lekarza prowadzącego, nawet przy dobrym samopoczuciu.

Lekarz poda dokładną liczbę tabletek leku Diovan Comp, jaką należy zażywać. Lekarz może zasugerować zwiększenie lub zmniejszenie dawki leku, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

- Zazwyczaj stosowana dawka leku Diovan Comp to jedna tabletkę na dobę.
- Nie należy zmieniać dawki ani przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.
- Lek należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia, zwykle w godzinach porannych.
- Lek Diovan Comp można przyjmować z posiłkiem lub bez.
- Tabletkę należy połknąć popijając szklanką wody.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Diovan Comp

W przypadku wystąpienia silnych zawrotów głowy i (lub) omdlenia należy się położyć i bezzwłocznie skontaktować z lekarzem.

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej liczby tabletek należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub szpitalem.

Pominięcie zastosowania leku Diovan Comp

W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć, gdy tylko się pacjentowi o tym przypomni. Jeśli jest już jednak pora na kolejną dawkę, pacjent powinien pominąć dawkę, o której zapomniał.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Diovan Comp

Zaprzestanie leczenia lekiem Diovan Comp może spowodować pogorszenie się nadciśnienia. Nie należy przerywać stosowania leku, chyba że tak zaleci lekarz.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Diovan Comp może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą wystąpić z określoną częstością, zdefiniowaną w następujący sposób:

- bardzo często: występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów,
- często: występują u 1 do 10 pacjentów na 100;
- niezbyt często: występują u 1 do 10 pacjentów na 1 000;
- rzadko: występują u 1 do 10 pacjentów na 10 000;
- bardzo rzadko: występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów;
- nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne i wymagać natychmiastowej pomocy lekarskiej:

Należy zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią objawy obrzęku naczynioruchowego, takie jak:

- obrzęk twarzy, języka lub gardła
- trudności z przełykaniem
- pokrzywka i trudności z oddychaniem

Do innych działań niepożądanych należą:

Niezbyt często:

- kaszel
- obniżone ciśnienie krwi
- uczucie pustki w głowie
- odwodnienie (z uczuciem pragnienia, suchością jamy ustnej i języka, rzadkim oddawaniem moczu, ciemnym zabarwieniem moczu, suchą skórą)
- ból mięśni
- uczucie zmęczenia
- mrowienie lub drętwienie
- nieostre widzenie
- szumy (np. syczenie, brzęczenie) w uszach

Bardzo rzadko

- zawroty głowy
- biegunka
- ból stawów

Częstość nieznana

- trudności z oddychaniem
- znaczne zmniejszenie ilości oddawanego moczu
- niskie stężenie sodu we krwi (któremu czasem towarzyszą nudności, uczucie zmęczenia, splątanie, złe samopoczucie, drgawki)
- niskie stężenie potasu we krwi (któremu niekiedy towarzyszy osłabienie mięśni, skurcze mięśni, zaburzenia rytmu serca)
- mała liczba białych ciałek krwi (z takimi objawami jak gorączka, zakażenia skórne, ból gardła lub owrzodzenia jamy ustnej spowodowane zakażeniami, osłabienie)
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (które może, w rzadkich przypadkach, wywoływać żółtolenie skóry i oczu)
- zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (co może wskazywać na nieprawidłową czynność nerek)
- zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (co może, w rzadkich przypadkach, wywołać dnę)
- omdlenie

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu samego walsartanu lub samego hydrochlorotiazydu, których nie obserwowano po podaniu leku Diovan Comp:

Walsartan

Niezbyt często

- uczucie wirowania
- ból brzucha

Częstość nieznana

- wysypka skórna ze swędzeniem lub bez, przebiegająca z niektórymi z następujących objawów przedmiotowych i podmiotowych: gorączką, bólem stawów, bólem mięśni, obrzękiem węzłów chłonnych i (lub) objawami grypo-podobnymi

- wysypka, fioletowo-czerwone plamy, gorączka, swędzenie (objawy zapalenia naczyń krwionośnych)
- mała liczba płytek krwi (czasami z niewyjaśnionym krwawieniem lub powstawaniem sińców)
- wysokie stężenie potasu we krwi (czasami ze skurczem mięśni, zaburzeniami rytmu serca)
- reakcje alergiczne (z takimi objawami jak wysypka, swędzenie, pokrzywka, trudności z oddychaniem lub obrzęk, zawroty głowy)
- obrzęk, głównie twarzy i gardła; wysypka; swędzenie
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie procentowej zawartości czerwonych krwinek we krwi (oba te czynniki w ciężkich przypadkach mogą wywołać niedokrwistość)
- niewydolność nerek

Hydrochlorotiazyd

Często

- swędząca wysypka i inne rodzaje wysypki
- zmniejszony apetyt
- łagodne nudności i wymioty
- omdlenia, omdlenia po wstaniu
- impotencja

Rzadko

- obrzęk i powstawanie pęcherzy na skórze (z powodu wzmożonej wrażliwości na słońce)
- zaparcie, uczucie dyskomfortu w żołądku lub jelitach, zaburzenia wątroby (zażółcenie skóry lub oczu)
- niemiernie bicie serca
- ból głowy
- zaburzenia snu
- smutny nastrój (depresja)
- mała liczba płytek krwi (czasami z krwawieniem lub powstawaniem sińców pod skórą)

Bardzo rzadko

- zapalenie naczyń krwionośnych z takimi objawami jak wysypka, fioletowo-czerwone plamy, gorączka
- swędzenie lub zaczerwienienie skóry
- powstawanie pęcherzy na wargach, powiekach i ustach
- łuszczenie się skóry
- gorączka
- wysypka skórna związana z bólem stawów
- zaburzenia mięśniowe
- gorączka (skórny toczek rumieniowaty)
- silny ból w górnej części brzucha; brak lub mała liczba różnych krwinek
- ciężkie reakcje alergiczne
- trudności w oddychaniu
- infekcje płuc; duszności

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DIOVAN COMP

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku Diovan Comp po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

- [Warunki przechowywania – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym].
- Nie stosować leku Diovan Comp w przypadku stwierdzenia uszkodzenia opakowania lub śladów próby jego otwarcia.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Diovan Comp

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Jak wygląda lek Diovan Comp i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]