

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Áustria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazida	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazida	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazida	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Républica Checa	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Répubblica Checa	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Républica Checa	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Répubblica Checa	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Répubblica Checa	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Répubblica Checa	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Estónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Estónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Estónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Estónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Estónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Finlândia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, França	valsartan + hidroclorotiazida	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, França	valsartan + hidroclorotiazida	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, França	valsartan + hidroclorotiazida	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan HCT 80/12.5 mg filmdabletta	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan HCT 160/12.5 mg filmdabletta	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Hungria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan HCT 160/25 mg filmdabletta	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazida	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazida	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazida	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazida	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazida	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Itália	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazida	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Letónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Letónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Letónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Letónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Letónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan	80/12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Roménia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimato filmate	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Roménia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimato filmate	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Roménia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimato filmate	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslováquia	Novartis s.r.o. Prague Républika Checa	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslováquia	Novartis s.r.o. Prague Républika Checa	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslováquia	Novartis s.r.o. Prague Républika Checa	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con película mg	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + hidroclorotiazida	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazida	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimidos revestidos por película	oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>INN</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	valsartan + hidroclorotiazida	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimidos revestidos por película	oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE DIOVAN COMP E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VIDE ANEXO I)

Diovan Comp contém valsartan e hidroclorotiazida. O valsartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA) oralmente activo e a hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético. A associação é útil no tratamento de doentes cuja tensão arterial não é adequadamente controlada por meio de monoterapia com valsartan.

O CHMP avaliou várias áreas de divergência a nível da informação sobre o medicamento relativa ao Diovan.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas (ver Anexo III para as indicações terapêuticas acordadas)

“Tratamento da hipertensão essencial em adultos”

Os dados dos 2 ensaios clínicos factoriais e dos 6 ensaios clínicos de doentes sem resposta de fase III demonstram que o valsartan administrado em associação com a HCTZ é eficaz na redução da tensão arterial em doentes com hipertensão essencial sem levantar quaisquer preocupações adicionais sobre a sua segurança e tolerância. A eficácia de valsartan/HCTZ manteve-se a longo prazo (1-3 anos) sem que tivessem sido observados eventos adversos significativos em comparação com a terapêutica a curto prazo. A combinação de valsartan/HCTZ foi em geral bem tolerada e os perfis de eventos adversos e de reacções adversas ao medicamento eram consistentes com a classe farmacêutica. O perfil de segurança dos componentes também pode ser considerado bem conhecido. Em conclusão, o CHMP recomendou, em linha com o procedimento de consulta recentemente concluído relativo ao medicamento Cozaar Comp, que “antagonista da angiotensina II” seja alterado para “valsartan” nesta indicação.

O CHMP adoptou o seguinte:

“Diovan Comp combinação de dose fixa está indicada para doentes cuja tensão arterial não é adequadamente controlada com valsartan ou hidroclorotiazida em monoterapia.”

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Nesta secção, o CHMP identificou várias áreas de divergência.

A primeira área de divergência relaciona-se com a proposta de adaptar a posologia para as dosagens mais elevadas, enfatizando que quando uma alteração directa é realizada, esta apenas deve ser efectuada nos doentes que estejam a receber monoterapia com valsartan. Os dados dos dois ensaios factoriais e a Orientação sobre a investigação clínica de medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão (*Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of hypertension*) apoiam a alteração directa da monoterapia para a combinação de dose fixa de 160/25 mg ou 320/12,5-25 mg em doentes cuja tensão arterial não seja adequadamente controlada com valsartan ou hidroclorotiazida em monoterapia.

O CHMP, tendo verificado que a justificação que apoia a alteração da monoterapia com HCTZ para uma terapêutica combinada com 160 ou 320 mg de valsartan não é importante, considera preferível um ajustamento gradual da dose.

A segunda questão levantada na LdQP estava relacionada com o ajustamento gradual da dose. Dado que uma parte dos doentes poderá conseguir o controlo da tensão arterial com o aumento da dosagem de apenas um dos componentes, e tendo em consideração uma questão de segurança relacionada com as RAM, permitindo o ajustamento da dose com ambos os componentes, o CHMP recomendou que o ajustamento seja feito apenas com um componente de cada vez.

O CHMP adoptou o seguinte:

“A dose recomendada de Diovan Comp X mg/Y mg é um comprimido revestido por película uma vez por dia. É recomendado o ajustamento da dose com os componentes individuais. Em cada caso, o aumento da dose de cada componente individual para a dose seguinte deve ser respeitado, de modo a reduzir o risco de hipotensão e outros eventos adversos.”

Quando for adequado do ponto de vista clínico, a alteração directa da monoterapia para a combinação de dose fixa pode ser considerada, em doentes cuja tensão arterial não é adequadamente controlada com valsartan ou hidroclorotiazida em monoterapia, desde que a sequência recomendada de ajustamento da dose dos componentes individuais seja respeitada.

A resposta clínica a Diovan Comp deve ser avaliada após a terapia inicial e, caso a tensão arterial continue a não estar controlada, a dose pode ser aumentada, elevando um dos componentes até à dose máxima de Diovan Comp 320 mg/25 mg.”

A terceira questão discutida foi o facto de o RCM por PRM restringir a utilização de valsartan/HCTZ 160/25 e 320/25 mg a doentes cuja tensão arterial diastólica média na posição sentada (MSDBP) seja ≥ 100 mmHg. No entanto, de acordo com as orientações europeias para o tratamento da hipertensão (Mancia *et al.*, Eur Heart J 2007;28(12):1462-536) esta restrição deixou de ser necessária. O perfil geral de benefício/risco favorável de valsartan/HCTZ 160/25 e 320/25 mg deverá também ser tido em consideração.

De modo a avaliar a possível remoção da restrição actual, o CHMP avaliou os dados de eficácia e segurança de uma análise de subgrupos em doentes com valores iniciais de MSDBP < 100 mmHg e MSDBP ≥ 100 mmHg. O CHMP, tendo notado que os efeitos do tratamento em doentes com valores iniciais mais elevados de tensão arterial eram mais pronunciados, concluiu que a restrição ao uso de valsartan/HCTZ 160/25 e 320/25 mg em doentes com tensão arterial fortemente elevada deixou de ser necessária.

A quarta questão estava relacionada com o tempo dos efeitos máximos. O CHMP concordou que, nos estudos de doentes sem resposta, em comparação com os estudos factoriais, se verificou uma redução mais pronunciada, tanto a nível da tensão arterial sistólica como da diastólica, com todas as dosagens, entre a semana 4 e a semana 8.

No entanto, os dados clínicos demonstram que o efeito anti-hipertensor de todas as doses de valsartan/HCTZ se encontra em grande medida presente no espaço de 2 semanas, e que os efeitos máximos são atingidos no espaço de 4 semanas. Dois estudos foram submetidos para apoiar esta evidência: os estudos controlados por placebo e os ensaios com doentes sem resposta à monoterapia com valsartan.

Em conclusão, o CHMP apoiou o seguinte: *“O efeito anti-hipertensor encontra-se presente em grande medida no espaço de 2 semanas. Na maioria dos doentes, os efeitos máximos são observados no espaço de 4 semanas. No entanto, em alguns doentes, poderá ser necessário um tratamento de 4-8 semanas. Esta possibilidade deverá ser tida em conta durante o ajustamento da dose.”*

Apenas no que respeita à dose mais elevada, o CHMP apoiou o seguinte:

“Caso não sejam observados efeitos adicionais relevantes com Diovan Comp 320 mg/25 mg após 8 semanas, deverá ser considerada uma terapêutica adicional ou alternativa com outro medicamento anti-hipertensor (ver secção 5.1).”

No que se refere à *insuficiência hepática*, a maior parte do valsartan é eliminada através da biliar, por *clearance* hepática, principalmente na forma de substância não transformada. Tendo em consideração que o valsartan não deve ser administrado em doentes com insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase, o CHMP recomendou a incorporação de referências cruzadas para as secções 4.3, 4.4 e 5.2.

Secção 4.3 – Contra-indicações

Existiam divergências substanciais nas contra-indicações.

As seguintes contra-indicações não se encontravam incluídas em todos os Estados-Membros:

- *Encefalopatia hepática*
- *Obstrução biliar*
- *Gota*
- *Doença de Addison*

Estas foram eliminadas da informação sobre o medicamento revista, dado que o CHMP determinou a existência de justificações suficientes e concordou com a exclusão destas quatro contra-indicações.

No que respeita à utilização de Diovan Comp durante a gravidez e o aleitamento, o CHMP decidiu eliminar o aleitamento como contra-indicação no RCM revisto.

Os antagonistas dos RA II (receptores da angiotensina II) não devem ser contra-indicados durante o aleitamento. Apesar de a hidroclorotiazida ser excretada no leite humano, este facto não justifica uma contra-indicação.

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

No que respeita aos doentes cujo volume ou os níveis de sódio tenham sido reduzidos, o CHMP concordou com a eliminação da última frase deste parágrafo, por considerar que se trata de conhecimento geral: *“Sinais de alerta de desequilíbrio electrolitos/fluidos são boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores ou câibras musculares, fraqueza muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrointestinais tais como náuseas ou vómitos.”*

O CHMP recomendou a inserção de “fotossensibilidade com hidroclorotiazida” nesta secção, com uma referência cruzada para a secção 4.8 e uma advertência específica para a investigação da função paratiróide. Uma advertência específica para atletas foi eliminada, dado que o CHMP considerou que os medicamentos não devem ser tomados para fins desportivos.

Secção 4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Em conformidade com a recomendação do CHMP, foram incluídas interações medicamentosas com valsartan e com hidroclorotiazida. Foi ainda eliminado um parágrafo respeitante à interacção com tetraciclina.

No que se refere à utilização concomitante de álcool durante a administração de Diovan Comp, foi discutida a afirmação *poderá ocorrer a potenciação da hipotensão ortostática*.

O CHMP considerou a menção nesta secção de um texto sobre as proteínas de transporte envolvidas na captação e na eliminação de valsartan e hidroclorotiazida. O titular da AIM justificou a opção da não inclusão de informações sobre o envolvimento de proteínas de transporte na secção 4.5 do RCM de Diovan Comp, em linha com o resultado do procedimento de consulta sobre o Diovan.

O CHMP concordou com a inclusão, na informação sobre o medicamento harmonizada, da interacção do Diovan Comp com: metformina e meios de contraste com iodo.

Secção 4.6 - Gravidez e aleitamento

Em Outubro de 2007, foi introduzida uma redacção harmonizada, no que respeita à gravidez, para toda a classe dos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) (Recomendações do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância da EMEA sobre o uso de inibidores da ECA e ARA II durante a gravidez). Com base nos comentários de revisão da qualidade dos documentos recebidos relativamente ao Diovan e no texto da rotulagem da classe no que respeita à utilização de ARA II durante a gravidez, a secção 4.6 foi implementada.

O CHMP, na óptica da promoção da legibilidade, reviu esta secção e concordou com a inclusão da informação sobre a tiazida.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

O CHMP concordou com a inclusão da RAM *Insuficiência renal*, conforme indicada no RCM do Diovan. A inclusão de *síncope* na secção 4.8 também é justificada. De acordo com a Orientação sobre RCM (*Guideline on SPCs*), o CHMP colocou a RAM síncope na categoria de frequência “desconhecido”.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

O CHMP,

- considerando que o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- considerando que os Resumos das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica no seio do Comité,

recomendou a alteração da Autorização de Introdução no Mercado para a qual o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Diovan comp e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg /12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 80 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contém 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contém 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contém 320 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contém 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

A associação de dose fixa de Diovan Comp está indicada em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com valsartan ou hidroclorotiazida em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Diovan Comp X mg/Y mg é de um comprimido revestido por película por dia. É recomendada a titulação da dose com os componentes individuais. Em cada caso, a titulação da dose dos componentes individuais para a dosagem seguinte deve ser acompanhada de modo a reduzir o risco de hipotensão e outras reacções adversas.

Quando for clinicamente apropriado pode ser considerada a mudança directa da monoterapia para a associação de dose fixa em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com valsartan ou hidroclorotiazida em monoterapia, desde que a sequência de titulação de dose dos componentes individuais seja seguida.

A resposta clínica a Diovan Comp deve ser avaliada após o início da terapêutica e se a pressão arterial se mantiver descontrolada, a dose pode ser aumentada através do aumento de qualquer um dos componentes até à dose máxima de Diovan Comp 320 mg/25 mg.

O efeito antihipertensivo está substancialmente presente no espaço de 2 semanas.

Na maior parte dos doentes, os efeitos máximos são observados no período de 4 semanas. No entanto, alguns doentes podem necessitar de um tratamento de 4-8 semanas. Isto deve ser tido em consideração durante a titulação de dose.

Se, após 8 semanas não for visível um efeito adicional relevante com Diovan Comp 320 mg/25 mg, deve considerar-se terapêutica adicional ou alternativa com outro medicamento (ver secção 5.1).

Modo de administração

Diovan Comp pode ser tomado com ou sem alimentos e deve ser administrado com água.

Populações especiais

Disfunção renal

Não é necessário proceder a um ajuste posológico em doentes com disfunção renal ligeira a moderada (depuração de creatinina ≥ 30 ml/min). Devido ao componente hidroclorotiazida, Diovan Comp é contra-indicado em doentes com insuficiência renal grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Disfunção hepática

Em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada sem colestase a dose de valsartan não deverá exceder os 80 mg (ver secção 4.4). Diovan Comp é contra-indicado em doentes com disfunção hepática grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Idosos

Não é necessário ajustamento da dose em doentes idosos.

Doentes pediátricos

Diovan Comp não é recomendado em crianças com idades inferiores a 18 anos, devido à falta de informação de segurança e eficácia.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao valsartan, à hidroclorotiazida, a outros medicamentos derivados das sulfonamidas ou a qualquer dos excipientes.
- Segundo e terceiro trimestre de gravidez (secção 4.4 e 4.6).
- Disfunção hepática grave, cirrose biliar e colestase.
- Disfunção renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), anúria.
- Hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Alterações dos electrólitos séricos

Valsartan

Não é recomendada a utilização concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.). A monitorização de potássio deve ser realizada apropriadamente.

Hidroclorotiazida

Foi referida hipocaliemia sob tratamento com diuréticos tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida. Recomenda-se a monitorização frequente do potássio sérico.

O tratamento com diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, tem sido associado a hiponatremia e alcalose hipoclorémica. As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, aumentam a excreção urinária de magnésio, podendo provocar hipomagnesemia. A excreção do cálcio sofre uma redução por acção dos diuréticos tiazídicos. Este efeito pode provocar hipercalcemia.

Tal como para qualquer doente a receber terapêutica com diuréticos, deve ser efectuada a determinação periódica dos electrólitos séricos em intervalos apropriados.

Doentes com depleção de sódio e/ou do volume

Os doentes tratados com diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, devem ser monitorizados para despiste de sinais clínicos de desequilíbrio hídrico ou de electrólitos.

Nos doentes com depleção grave de sódio e/ou do volume, nomeadamente nos doentes tratados com doses elevadas de diuréticos, pode ocorrer hipotensão sintomática em casos raros após o início da terapêutica com Diovan Comp. A depleção de sódio e/ou do volume deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Diovan Comp.

Doentes com insuficiência cardíaca crónica grave ou outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em doentes cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina tem sido associado a oligúria e/ou azotemia progressiva e, em casos raros, a insuficiência renal. A utilização de Diovan Comp em doentes com disfunção cardíaca crónica grave não foi estabelecida.

Não é, conseqüentemente, possível excluir que a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona ou a utilização de Diovan Comp possa encontrar-se associada a défice da função renal. Diovan Comp não deve ser usado nestes doentes.

Estenose da artéria renal

Diovan Comp não deve ser usado no tratamento da hipertensão em doentes comestenose arterial renal unilateral ou bilateral, ouestenose arterial de rim solitário, uma vez que a ureia no sangue e a creatinina sérica pode aumentar nestes doentes.

Hiperaldosteronismo primário

Doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com Diovan Comp dado que o seu sistema renina-angiotensina não está activado.

Estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com todos os outros vasodilatadores, está indicado um cuidado especial nos doentes que sofram deestenose aórtica ou mitral ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (HOCM).

Disfunção renal

Não é necessário proceder a ajuste posológico nos doentes com disfunção renal com depuração de creatinina ≥ 30 ml/min (ver secção 4.2). Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico, dos níveis de creatinina e de ácido úrico quando Diovan Comp é usado em doentes com disfunção renal.

Transplante renal

Não há experiência sobre o uso seguro de Diovan Comp em doentes com transplante renal recente.

Disfunção hepática

Em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada sem colestase, Diovan Comp deve ser usado com precaução (ver secção 4.2 e 5.2).

Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou activam o lúpus eritematoso sistémico.

Outras alterações metabólicas

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou agentes antidiabéticos orais.

As tiazidas podem reduzir a excreção urinária de cálcio e provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efectuarem testes à função paratiroideia.

Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reacção de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reacções de fotosensibilidade durante a terapêutica recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de UVA artificiais.

Gravidez

A terapêutica com Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII) não deve ser iniciada durante a gravidez. A menos que a continuação da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, doentes que planeiam engravidar devem mudar para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada a terapêutica com ARAII deve ser imediatamente interrompida, e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa (ver secção 4.3 e 4.6).

Gerais

Deve ter-se cuidado em doentes que tenham demonstrado anteriormente hipersensibilidade a outros agentes antagonistas dos receptores da angiotensina II. As reacções de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações relacionadas tanto com valsartan como com hidroclorotiazida

Utilização concomitante não recomendada

Lítio

Foram relatados aumentos reversíveis das concentrações séricas do lítio e da toxicidade durante o uso concomitante de inibidores da ECA e tiazidas, incluindo hidroclorotiazida. Devido à falta de experiência com a utilização concomitante de valsartan e lítio, esta associação não é recomendada. Caso esta associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Utilização concomitante com precaução

Outros fármacos anti-hipertensores

Diovan Comp pode aumentar os efeitos de outros fármacos com propriedades antihipertensivas (por exemplo, IECA, bloqueadores beta, bloqueadores dos canais do cálcio).

Aminas pressoras (ex. noradrenalina, adrenalina)

Possível redução de resposta às aminas pressoras mas não o suficiente para impedir a sua utilização.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo inibidores selectivos da COX-2, ácido acetilsalicílico >3 g/dia, e AINEs não selectivos

Os AINEs podem atenuar o efeito antihipertensivo tanto dos antagonistas da angiotensina II como da hidroclorotiazida quando administrados simultaneamente. Adicionalmente, a utilização concomitante de Diovan Comp e AINEs pode levar a um aumento da degradação da função renal e a um aumento no potássio sérico. Assim, recomenda-se a monitorização da função renal no início do tratamento, bem como a hidratação adequada do doente.

Interações relacionadas com valsartan

Utilização concomitante não recomendada

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio e outras substâncias podem aumentar os níveis de potássio

Se se considerar necessário utilizar um medicamento que afecta os níveis de potássio em associação com valsartan, aconselha-se a monitorização dos níveis de potássio.

Sem interações

Nos estudos de interações medicamentosas com valsartan, não foram observadas quaisquer interações clinicamente significativas com valsartan ou com qualquer um dos fármacos seguintes: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipina, glibenclamida. Digoxina e indometacina podem interagir com o componente hidroclorotiazida de Diovan Comp (ver interações relacionadas com hidroclorotiazida).

Interações relacionadas com hidroclorotiazida

Utilização concomitante com precaução

Medicamentos associados a perda de potássio e hipocaliemia (ex. diuréticos caluréticos, corticosteróides, laxantes, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, ácido salicílico e derivados)

Se estes medicamentos forem prescritos juntamente com a associação hidroclorotiazida-valsartan é aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio. Estes medicamentos podem potenciar o efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico (ver secção 4.4).

Medicamentos que podem induzir “Torsade de pointes”

- Antiarrítmicos classe Ia (ex. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos classe III (e.g. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Alguns antipsicóticos: (ex. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Outros: (ex. bepridil, cisaprida, difemanila, eritromicina i.v., halofantrina, ketanserina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina i.v.)

Devido ao risco de hipocaliemia, a hidroclorotiazida deve ser administrada com precaução quando associada a medicamentos indutores de “torsade de pointes”.

Glicosídeos digitálicos

Podem ocorrer, como efeitos adversos, hipocaliemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.

Sais de cálcio e vitamina D

A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico.

Fármacos antidiabéticos (fármacos orais e insulina)

A terapêutica com uma tiazida pode influenciar a tolerância à glicose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético.

A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

Bloqueadores beta e diazóxido

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.

Medicamentos usados no tratamento da gota (probenecide, sulfinpirazona e alopurinol)

Pode ser necessário o ajuste posológico das medicações uricosúricas uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecide

ou da sulfinpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reacções de hipersensibilidade ao alopurinol.

Fármacos anticolinérgicos (ex. atropina, biperideno)

A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos, aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico.

Amantadina

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.

Resinas de colestiramina e colestipol

A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é alterada na presença de resinas permutadoras de aniões.

Fármacos citotóxicos (ex. ciclofosfamida, metotrexato)

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielosupressores.

Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (ex. tubocurarina)

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a acção dos derivados do curare.

Ciclosporina

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações tipo gota.

Álcool, anestésicos e sedativos

Pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática.

Metildopa

Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica em doentes que receberam tratamento concomitante de metildopa e hidroclorotiazida.

Carbamazepina

Pode ocorrer hiponatremia em doentes a receber hidroclorotiazida concomitantemente com carbamazepina. Consequentemente, estes doentes devem ser avisados da possibilidade de reacções hiponatrémicas, e devem ser adequadamente monitorizados.

Meios iodados de contraste

Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser rehidratados antes da administração.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Valsartan

A utilização de Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAII) não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de ARAII é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3 e 4.4.)

Os dados epidemiológicos relativos ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não têm sido conclusivos; no entanto, não pode ser excluído

um ligeiro aumento do risco. Embora não existam dados epidemiológicos controlados sobre o risco com Antagonistas dos Receptores da Angiotensina (ARAII), podem existir riscos semelhantes nesta classe de medicamentos. A menos que a continuação da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, doentes que planeiam engravidar devem mudar para terapêuticas anti-hipertensoras alternativas que tenham um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada a terapêutica com ARAII deve ser imediatamente interrompida, e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa. Sabe-se que a exposição à terapêutica com ARAII durante o segundo e terceiro trimestres induz fetotoxicidade (função renal reduzida, oligoâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) no ser humano (ver também secção 5.3). Se tiver existido exposição a ARAII após o segundo trimestre de gravidez, é recomendável uma avaliação da função renal e do crânio através de ultra-sons. Os bebés cujas mães tomaram ARAII devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à hipotensão (ver também secção 4.3. e 4.4).

Hidroclorotiazida

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de acção farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio electrolítico e trombocitopenia.

Aleitamento

Não existe informação relativa à utilização de valsartan durante a amamentação. Hidroclorotiazida é excretada no leite humano. Assim, não se recomenda o uso de Diovan Comp durante o aleitamento. Dá-se preferência a tratamentos alternativos com perfis de segurança melhor estabelecidos durante o aleitamento, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou de um bebé prematuro.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de Diovan Comp sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Durante a condução de veículos ou utilização de máquinas, deverá ter-se em consideração a possibilidade de ocorrência de tonturas ou cansaço.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas notificadas nos estudos clínicos e nos resultados laboratoriais que ocorrem mais frequentemente com valsartan mais hidroclorotiazida do que com placebo e provenientes de notificações individuais pós-comercialização são apresentadas abaixo de acordo com as classes de sistemas de órgãos. Reacções adversas que se sabe ocorrerem com cada componente administrado individualmente, mas que não foram observadas nos estudos clínicos, podem ocorrer durante o tratamento com valsartan/ hidroclorotiazida.

As reacções adversas são apresentadas por frequência,, primeiro a mais frequentes, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Frequência de reacções adversas com valsartan/hidroclorotiazida

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes Desidratação

Doenças do sistema nervoso

Muito raros Tonturas

Pouco frequentes	Parestesia
Desconhecido	Síncope
Afecções oculares	
Pouco frequentes	Alterações da visão
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Acufenos
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Tosse
Desconhecido	Edema pulmonar não cardiogénico
Doenças gastrointestinais	
Muito raros	Diarreia
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes	Mialgia
Muito raros	Artralgia
Doenças renais e urinárias	
Desconhecido	Deterioração da função renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	
Desconhecido	Aumento do ácido úrico sérico, aumento da bilirrubina e creatinina, hipocaliemia, hiponatremia, Aumento da ureia plasmática, neutropenia

Informação adicional sobre os componentes individuais

Os efeitos indesejáveis anteriormente descritos com um dos componentes individuais podem ser potenciais efeitos indesejáveis com Diovan Comp mesmo se não observados nos estudos clínicos com este medicamento ou no período após comercialização.

Tabela 2. Frequência de reacções adversas com valsartan

Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecido	Redução da hemoglobina, redução no hematócrito, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecido	Outras reacções de hipersensibilidade/alérgicas incluindo doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Desconhecido	Aumento do potássio sérico
Afecções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes	Vertigens
Vasculopatias	
Desconhecido	Vasculite
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Dor abdominal
Afecções hepatobiliares	
Desconhecido	Aumento dos valores da função hepática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Desconhecido	Angioedema, erupção cutânea, prurido
Doenças renais e urinárias	
Desconhecido	Insuficiência renal

Tabela 3. Frequência de reacções adversas com hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é prescrita há muitos anos, frequentemente em doses mais elevadas do que as administradas em Diovan Comp. As reacções adversas seguintes foram notificadas em doentes tratados em monoterapia com diuréticos tiazídicos incluindo a hidroclorotiazida:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros

Muito raros

Trombocitopenia por vezes com púrpura

Agranulocitose, leucopenia, anemia hemolítica, depressão da medula óssea

Doenças do sistema imunitário

Muito raros

Reacções de hipersensibilidade

Doenças do foro psiquiátrico

Raros

Depressão, perturbações do sono

Doenças do sistema nervoso

Raros

Cefaleias

Cardiopatias

Raros

Arritmias cardíacas

Vasculopatias

Frequentes

Hipotensão ortostática

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros

Dificuldades respiratórias incluindo pneumonite e edema pulmonar

Doenças

Frequentes

Perda de apetite, náuseas ligeiras e vômitos

Raros

Obstipação, desconforto gastrointestinal

Muito raros

Pancreatite

Afecções hepatobiliares

Raros

Colestase intrahepática ou icterícia

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes

Urticária e outras formas de erupção cutânea

Raros

Fotossensibilização

Muito raros

Vasculite necrotizante, necrólise epidérmica tóxica, reacções do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reactivação do lúpus eritematoso cutâneo

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes

Impotência

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Uma sobredosagem com valsartan pode resultar em hipotensão acentuada, que poderá levar a um nível deprimido de consciência, colapso circulatório e/ou choque. Adicionalmente, poderão ocorrer os seguintes sinais e sintomas devido a sobredosagem com o componente hidroclorotiazida: náuseas, sonolência, hipovolemia e alterações electrolíticas associadas a arritmias cardíacas e espasmos musculares.

Tratamento

As medidas terapêuticas dependem do tempo de ingestão, assim como do tipo e gravidade dos sintomas, sendo de primordial importância a estabilização das condições circulatórias.

Se ocorrer hipotensão o doente deve ser colocado em decúbito devendo proceder-se rapidamente à suplementação de sal e do volume.

Valsartan não pode ser eliminado por hemodiálise, devido à sua forte ligação às proteínas plasmáticas; em contrapartida, é possível depurar a hidroclorotiazida através de diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: associações de antagonistas da angiotensina II com diuréticos, valsartan e hidroclorotiazida; código ATC: C09D A03.

Valsartan/hidroclorotiazida

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com activo em doentes não controlados adequadamente com hidroclorotiazida 12,5 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/hidroclorotiazida 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) comparativamente com hidroclorotiazida 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) e hidroclorotiazida 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 80/12,5 mg (60%) comparativamente com hidroclorotiazida 12,5 mg (25%) e hidroclorotiazida 25 mg (27%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com activo em doentes não controlados adequadamente com valsartan 80 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/ hidroclorotiazida 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) comparativamente com valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) e valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 80/12,5 mg (51%) comparativamente com valsartan 80 mg (36%) e valsartan 160 mg (37%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, com desenho factorial comparando associações de várias doses de valsartan/ hidroclorotiazida com os componentes respectivos, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/hidroclorotiazida 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) comparativamente com placebo (1,9/4,1 mmHg) e com hidroclorotiazida 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) e valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 80/12,5 mg (64%) comparativamente com placebo (29%) e hidroclorotiazida (41%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com activo em doentes não controlados adequadamente com hidroclorotiazida 12,5 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) comparativamente com hidroclorotiazida 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA <140/90 mmHg ou redução da PAS ≥ 20 mmHg ou redução da PAD ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (50%) comparativamente com hidroclorotiazida 25 mg (25%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com activo em doentes não controlados adequadamente com valsartan 160 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com ambas as associações de valsartan/ hidroclorotiazida 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) e valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) comparativamente com valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). A diferença na redução da PA entre as doses de 160/25 mg e 160/12,5 mg também atingiu significado estatístico. Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) comparativamente com valsartan 160 mg (49%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, com desenho factorial comparando associações de várias doses de valsartan/ hidroclorotiazida com os seus respectivos componentes, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) comparativamente com placebo (1,9/4,1 mmHg) e as respectivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hidroclorotiazida 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan

160 mg (12,1/9,4 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 160/25 mg (81%) e valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (76%) comparativamente com placebo (29%) e as respectivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (41%), hidroclorotiazida 25 mg (54%), e valsartan 160 mg (59%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com activo em doentes não controlados adequadamente com hidroclorotiazida 12,5 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) comparativamente com hidroclorotiazida 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA <140/90 mmHg ou redução da PAS ≥ 20 mmHg ou redução da PAD ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (50%) comparativamente com hidroclorotiazida 25 mg (25%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com activo em doentes não controlados adequadamente com valsartan 160 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com ambas as associações de valsartan/ hidroclorotiazida 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) e valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) comparativamente com valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). A diferença na redução da PA entre as doses de 160/25 mg e 160/12,5 mg também atingiu significado estatístico. Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 160/25 mg (68%) e 160/12,5 mg (62%) comparativamente com valsartan 160 mg (49%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, com desenho factorial comparando associações de várias doses de valsartan/ hidroclorotiazida com os seus respectivos componentes, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) e 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) comparativamente com placebo (1,9/4,1 mmHg) e as respectivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hidroclorotiazida 25 mg (12,7/9,3 mmHg) e valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 160/25 mg (81%) e valsartan/ hidroclorotiazida 160/12,5 mg (76%) comparativamente com placebo (29%) e as respectivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (41%), hidroclorotiazida 25 mg (54%), e valsartan 160 mg (59%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com activo em doentes não controlados adequadamente com valsartan 320 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com ambas as associações de valsartan/ hidroclorotiazida 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) e valsartan/ hidroclorotiazida 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) comparativamente com valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

A diferença na redução da PA sistólica entre a dose de 320/25 mg e 320/12,5 mg também atingiu significado estatístico. Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) comparativamente com valsartan 320 mg (53%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, de desenho factorial comparando associações de várias doses de valsartan/ hidroclorotiazida com os respectivos componentes, observaram-se reduções significativamente maiores de PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/hidroclorotiazida 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) comparativamente com placebo (7,0/5,9 mmHg) e as respectivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hidroclorotiazida 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) comparativamente com placebo (45%) e as respectivas

monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (60%), hidroclorotiazida 25 mg (66%), e valsartan 320 mg (69%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com activo em doentes não controlados adequadamente com valsartan 320 mg, observaram-se reduções significativamente maiores da PA sistólica/diastólica média com ambas as associações de valsartan/ hidroclorotiazida 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) e valsartan/ hidroclorotiazida 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) comparativamente com valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

A diferença na redução da PA sistólica entre a dose de 320/25 mg e 320/12,5 mg também atingiu significado estatístico. Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 320/25 mg (75%) e 320/12,5 mg (69%) comparativamente com valsartan 320 mg (53%).

Num ensaio sob dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, de desenho factorial comparando associações de várias doses de valsartan/ hidroclorotiazida com os respectivos componentes, observaram-se reduções significativamente maiores de PA sistólica/diastólica média com a associação de valsartan/hidroclorotiazida 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) e 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) comparativamente com placebo (7,0/5,9 mmHg) e as respectivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hidroclorotiazida 25 mg (14,5/10,8 mmHg) e valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Além disso, uma percentagem significativamente maior de doentes respondeu (PA diastólica <90 mmHg ou redução ≥ 10 mmHg) a valsartan/ hidroclorotiazida 320/25 mg (85%) e 320/12,5 mg (83%) comparativamente com placebo (45%) e as respectivas monoterapias, i.e., hidroclorotiazida 12,5 mg (60%), hidroclorotiazida 25 mg (66%), e valsartan 320 mg (69%).

Registaram-se reduções no potássio sérico dependentes da dose em ensaios clínicos controlados com valsartan + hidroclorotiazida. A redução no potássio sérico observou-se mais frequentemente em doentes que receberam 25 mg de hidroclorotiazida do que nos que receberam 12,5 mg de hidroclorotiazida. Em ensaios clínicos controlados com valsartan/ hidroclorotiazida o efeito da hidroclorotiazida na descida do potássio sérico foi atenuado pelo efeito poupador de potássio do valsartan.

Os efeitos benéficos do valsartan em associação com a hidroclorotiazida na mortalidade e morbilidade cardiovasculares são desconhecidos actualmente.

Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento prolongado com hidroclorotiazida reduz o risco de mortalidade e morbilidade cardiovascular.

Valsartan

Valsartan é um antagonista dos receptores da angiotensina II (Ang II) oralmente activo, potente e específico. Actua de forma selectiva no subtipo de receptores AT₁, responsável pelas acções conhecidas da angiotensina II. O aumento dos níveis plasmáticos de Ang II após o bloqueio do receptor AT₁ com valsartan pode estimular o receptor AT₂ não bloqueado, que parece contrabalançar o efeito do receptor AT₁. O valsartan não apresenta qualquer actividade agonista parcial no receptor AT₁ e apresenta uma afinidade muito maior para o receptor AT₁ (cerca de 20 000 vezes superior) que para o receptor AT₂. O valsartan não se liga a, nem bloqueia, outros receptores hormonais ou canais iónicos reconhecidamente importantes na regulação cardiovascular.

Valsartan não inibe a ECA (também conhecida como cininase II) que converte a Ang I em Ang II e degrada a bradiquinina. Dado não haver qualquer efeito sobre a ECA e não haver potenciação de bradiquinina ou da substância P, é pouco provável que os antagonistas da angiotensina II sejam associados a tosse. Em ensaios clínicos onde o valsartan foi comparado com um inibidor da ECA, a incidência da tosse seca foi significativamente menos ($P < 0,05$) nos doentes tratados com valsartan do que nos doentes tratados com um inibidor de ECA (2,6% *versus* 7,9% respectivamente). Num estudo clínico realizado em doentes com história de tosse seca durante o tratamento com inibidor da ECA, ocorreu tosse em 19,5% dos indivíduos tratados com valsartan e em 19,0% dos tratados com um

diurético tiazídico, comparativamente a 68,5% nos indivíduos tratados com um inibidor da ECA ($P < 0,05$).

A administração de Diovan a doentes com resultados de hipertensão provoca uma redução da pressão arterial sem afectar a frequência cardíaca. Na maioria dos doentes, após a administração de uma dose oral única, o início da actividade antihipertensiva ocorre no intervalo de 2 horas, atingindo-se a redução máxima da pressão arterial no intervalo de 4-6 horas. O efeito antihipertensivo persiste ao longo de 24 horas após a dosagem. Durante a administração reiterada, a redução máxima da pressão arterial com qualquer das doses é, geralmente, obtida em 2-4 semanas, sendo mantida durante o tratamento prolongado. Quando em associação com hidroclorotiazida obtém-se uma redução adicional significativa na pressão arterial.

A retirada abrupta de valsartan não foi associada a hipertensão *rebound* ou a outros efeitos adversos clínicos.

Em doentes hipertensos com diabetes tipo 2 e microalbuminúria, o valsartan mostrou diminuir a excreção urinária de albumina. O estudo MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) avaliou a redução na excreção urinária de albumina (UAE) com valsartan (80-160 mg/uma vez por dia) *versus* amlodipina (5-10 mg/uma vez por dia), em 332 doentes com diabetes tipo 2 (idade média: 58 anos; 265 homens) com microalbuminúria (valsartan: 58 µg/min; amlodipina: 55,4 µg/min), pressão arterial normal ou alta e com função renal conservada (creatinina plasmática <120 µmol/l). Às 24 semanas, a UAE baixou ($p < 0,001$) em 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 a -19,1) com valsartan e cerca de 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 a 14,9) com amlodipina apesar de taxas semelhantes de redução da pressão arterial em ambos os grupos.

O estudo Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) analisou mais aprofundadamente a eficácia de valsartan na redução de UAE em 391 doentes hipertensos (PA=150/88 mmHg) com diabetes tipo 2, albuminúria (média=102 µg/min; 20-700 µg/min) e função renal conservada (creatinina sérica média = 80 µmol/l). Os doentes foram aleatorizados para uma de 3 doses de valsartan (160, 320 e 640 mg/por dia) e tratados durante 30 semanas. A finalidade do estudo foi determinar a dose óptima de valsartan para reduzir a UAE em doentes hipertensos com diabetes tipo 2. Às 30 semanas, a alteração percentual na UAE foi significativamente reduzida em 36% a partir da linha basal com valsartan 160 mg (95%CI: 22 a 47%), e 44% com valsartan 320 mg (95%CI: 31 a 54%). Concluiu-se que 160-320 mg de valsartan produziu reduções clinicamente significativas na UAE em doentes hipertensos com diabetes tipo 2.

Hidroclorotiazida

O local de acção dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um receptor de elevada afinidade no córtex renal, como local de ligação principal para a acção diurética da tiazida e inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O mecanismo de acção das tiazidas processa-se por inibição do co-transporte de Na^+Cl^- , talvez competindo para o local de ligação do Cl^- , afectando assim os mecanismos de reabsorção dos electrólitos: directamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e, indirectamente, pela redução do volume plasmático por esta acção diurética, com aumentos consequentes da actividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico. A ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II, pelo que com administração concomitante de valsartan, a redução do potássio sérico é menos acentuada, conforme constatado com hidroclorotiazida em monoterapia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Valsartan/hidroclorotiazida

A disponibilidade sistémica de hidroclorotiazida sofre uma redução de cerca de 30%, quando co-administrada com valsartan. A cinética de valsartan não é afectada, de modo acentuado, pela co-administração de hidroclorotiazida. Esta interacção observada não tem impacto no uso combinado de valsartan e hidroclorotiazida, uma vez que os estudos clínicos demonstraram um efeito anti-hipertensivo evidente, superior ao obtido com qualquer dos fármacos administrados em monoterapia, ou com o placebo.

Valsartan

Absorção

Após a administração oral de valsartan isoladamente, o pico das concentrações plasmáticas de valsartan é atingido em 2–4 horas. A biodisponibilidade média absoluta é de 23%. A alimentação diminui a exposição (conforme medida pela AUC) ao valsartan em cerca de 40% e a concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) em cerca de 50%, embora a partir das 8 h, as concentrações plasmáticas de valsartan pós administração sejam semelhantes para os grupos alimentados e em jejum. Esta redução na AUC não é, contudo, acompanhada por uma redução clinicamente significativa no efeito terapêutico e o valsartan pode, por conseguinte, ser administrado com ou sem ingestão de alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição de valsartan no estado estacionário após administração intravenosa é de cerca de 17 litros indicando que o valsartan não se distribui nos tecidos de forma extensa. O valsartan apresenta uma elevada taxa de ligação às proteínas séricas (94-97%), principalmente à albumina sérica.

Biotransformação

O valsartan não é extensamente biotransformado na medida em que apenas cerca de 20% da dose é recuperada como metabolitos. Foi identificado um hidroximetabolito no plasma em baixas concentrações (menos do que 10% da AUC de valsartan). Este metabolito é farmacologicamente inactivo.

Excreção

O valsartan apresenta uma cinética de degradação multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h e $t_{1/2\beta}$ cerca de 9 h). O valsartan é eliminado principalmente nas fezes (cerca de 83% da dose) e na urina (cerca de 13% da dose), principalmente sob a forma de composto inalterado. Após administração intravenosa, a depuração de valsartan no plasma é de cerca de 2 l/h e a sua depuração renal é de 0,62 l/h (cerca de 30% da depuração total). A semi-vida de valsartan é de 6 horas.

Hidroclorotiazida

Absorção

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida (t_{max} de aproximadamente 2 horas), com características de absorção semelhantes tanto para as formulações de suspensão como para as de comprimidos. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 60-80% após a administração.

oral. A administração concomitante com alimentos tem revelado aumentar e, simultaneamente, diminuir a disponibilidade sistémica de hidroclorotiazida, quando comparada com a administração em jejum. A magnitude destes efeitos é reduzida e de pequena relevância clínica. O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos. Não se observam quaisquer alterações na cinética de hidroclorotiazida com a administração reiterada, registando-se uma acumulação mínima com a administração única diária.

Distribuição

As cinéticas de distribuição e de eliminação têm sido geralmente descritas por uma função de degradação bi-exponencial. O volume de distribuição aparente é 4-8 l/kg.

A hidroclorotiazida em circulação está ligada a proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrócitos, aproximadamente em 1,8 vezes o nível plasmático.

Excreção

Relativamente à hidroclorotiazida, >95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção activa para o túbulo renal. A semi-vida terminal é de 6-15 h.

Populações especiais

Idosos

Nalguns indivíduos idosos foi observada uma exposição sistémica a valsartan ligeiramente mais elevada do que nos indivíduos jovens; esta diferença não foi, contudo, considerada clinicamente significativa.

Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Disfunção renal

Na dose recomendada de Diovan Comp não é necessário proceder a ajuste posológico em doentes com uma depuração de creatinina de 30–70 ml/min.

Nos doentes com disfunção renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min) e nos doentes submetidos a diálise, não existem disponíveis dados relativos a Diovan Comp. O valsartan apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas, não sendo possível proceder à sua remoção por diálise, enquanto que a depuração da hidroclorotiazida será atingida por diálise.

A depuração renal de hidroclorotiazida é composta por filtração passiva e secreção activa no túbulo renal. Conforme seria de esperar com um composto depurado quase exclusivamente por via renal, a função renal exerce um efeito marcado sobre a cinética da hidroclorotiazida (ver secção 4.3).

Disfunção hepática

Num estudo farmacocinético realizado em doentes com disfunção hepática ligeira (n=6) a moderada (n=5), a exposição a valsartan sofreu um aumento de aproximadamente 2-vezes quando comparada com voluntários saudáveis.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de valsartan em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.3). A doença hepática não afecta significativamente a farmacocinética da hidroclorotiazida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade potencial da associação valsartan - hidroclorotiazida após a administração oral foi investigada no rato e saguim, em estudos com uma duração máxima de seis meses. Não se obtiveram quaisquer dados passíveis de excluir o uso de doses terapêuticas no homem.

As alterações produzidas pela associação nos estudos de toxicidade crónica deverão ter sido causadas pelo componente valsartan. O rim constitui o órgão alvo da toxicologia, sendo a reacção mais acentuada no saguim do que no rato. A associação produziu lesões renais (nefropatia com basofilia tubular, aumentos da ureia plasmática, da creatinina plasmática e do potássio sérico, aumentos do volume urinário e dos electrólitos urinários a partir de 30 mg/kg/dia de valsartan + 9 mg/kg/dia de hidroclorotiazida no rato e 10 + 3 mg/kg/dia no saguim), provavelmente devido a alteração da hemodinâmica renal. No rato, estas doses correspondem respectivamente a 0,9 e 3,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida numa base de mg/m². No saguim estas doses representam respectivamente 0,3 e 1,2 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida numa base de mg/m². (Os cálculos assumem uma dose oral de 320 mg/dia de valsartan em associação com 25 mg/dia de hidroclorotiazida e um doente de 60 kg.)

Doses altas da associação valsartan - hidroclorotiazida provocaram descida nos índices de glóbulos vermelhos (número de glóbulos vermelhos, hemoglobina, hematócrito, de 100 + 31 mg/kg/dia em ratos e 30 + 9 mg/kg/dia em saguins). No rato estas doses representam respectivamente, 3,0 e 12 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida numa base de mg/m². Em saguins, estas doses representam, respectivamente, 0,9 e 3,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida numa base de mg/m². (Os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia de valsartan em associação com 25 mg/dia de hidroclorotiazida e um doente de 60 kg).

Em saguins, observou-se lesão da mucosa gástrica (desde 30 + 9 mg/kg/dia). No rim a associação também provocou hiperplasia das arteríolas aferentes (a 600 + 188 mg/kg/dia em ratos e desde 30 + 9 mg/kg/dia em saguins). No saguim, as doses representam respectivamente, 0,9 e 3,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida numa base de mg/m². No rato, estas doses representam respectivamente, 18 e 73 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) de valsartan e hidroclorotiazida numa base de mg/m². (Os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia de valsartan em associação com 25 mg/dia de hidroclorotiazida e um doente de 60 kg).

Os efeitos acima mencionados parecem dever-se aos efeitos farmacológicos de doses elevadas de valsartan (bloqueio da inibição, induzida pela angiotensina II, da libertação de renina, com estimulação das células produtoras de renina) ocorrendo igualmente com inibidores da ECA. Estes resultados não se revestem, aparentemente, de relevância para o uso de doses terapêuticas de valsartan em humanos.

A associação valsartan + hidroclorotiazida não foi testada quanto a mutagenicidade, quebra de cromossomas ou carcinogenicidade, dado não existirem indícios de interação entre as duas substâncias. Estes testes foram, contudo, realizados separadamente com valsartan e hidroclorotiazida, não se observando quaisquer sinais de mutagenicidade, quebra de cromossomas ou carcinogenicidade.

Nos ratos, doses tóxicas a nível materno (600 mg/kg/dia) durante os últimos dias de gestação e aleitamento levaram a menor sobrevivência, menos aumento de peso e atraso no desenvolvimento (descolamento do pavilhão da orelha e abertura do canal auricular) das crias (ver secção 4.6). Estas doses em ratos (600 mg/kg/dia) foram aproximadamente 18 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano numa base de mg/m² (os cálculos pressupõem uma dose oral de 320 mg/dia e um doente de 60 kg). Efeitos semelhantes foram observados com valsartan/hidroclorotiazida em ratos e coelhos. Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal (Segmento II) com valsartan/hidroclorotiazida em ratos e coelhos, não se observou evidência de teratogenicidade, no entanto, observou-se fetotoxicidade associada a toxicidade materna.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Valsartan/hidroclorotiazida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 80 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.
Cada comprimido revestido por película contém 320 mg de valsartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Cada comprimido revestido por película contém 320 mg de valsartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Valsartan/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 80 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 160 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Diovan Comp e nomes associados (ver Anexo I) 320 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
Valsartan/hidroclorotiazida

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Diovan Comp e para que é utilizado
2. Antes de tomar Diovan Comp
3. Como tomar Diovan Comp
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Diovan Comp
6. Outras informações

1. O QUE É DIOVAN COMP E PARA QUE É UTILIZADO

Diovan Comp comprimidos revestidos por película contém duas substâncias activas denominadas valsartan e hidroclorotiazida. Ambas as substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada (hipertensão).

- **Valsartan** pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como “antagonistas dos receptores da angiotensina II” que ajudam a controlar a pressão arterial elevada. A angiotensina II é uma substância produzida pelo organismo que provoca constrição dos vasos sanguíneos, induzindo assim um aumento da pressão arterial. Valsartan actua bloqueando o efeito da angiotensina II. Consequentemente, os vasos sanguíneos dilatam e a pressão arterial diminui.
- **Hidroclorotiazida** pertence a um grupo de medicamentos denominados diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta o fluxo de urina, o que também reduz a pressão arterial.

Diovan Comp é utilizado no tratamento da pressão arterial elevada quando esta não está adequadamente controlada com uma substância em monoterapia.

A pressão arterial elevada aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se não for tratada, pode provocar lesões nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins podendo dar origem a um acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. A pressão arterial elevada aumenta o risco de ataques de coração. A redução da pressão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas patologias.

2. ANTES DE TOMAR DIOVAN COMP

Não tome Diovan Comp:

- se tem alergia (hipersensibilidade) a valsartan, hidroclorotiazida, derivados de sulfonamida (substâncias quimicamente relacionadas com hidroclorotiazida) ou a qualquer outro componente do Diovan Comp.
- se estiver **grávida de mais de 3 meses** (também é melhor evitar tomar Diovan Comp no início da gravidez – ver secção de gravidez).
- se sofrer de doença hepática **grave**.
- se sofrer de doença renal **grave**.
- se for incapaz de urinar.
- se estiver a fazer diálise.
- se os níveis de potássio ou sódio no sangue forem mais baixos do que o normal, ou se o nível de cálcio no sangue for superior ao normal apesar de tratamento.
- se tiver gota.

Se algum destes casos se aplicar a si, não tome este medicamento e consulte o seu médico.

Tome especial cuidado com Diovan Comp

- se estiver a tomar medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos salinos que contenham potássio ou outros medicamentos que aumentem a quantidade de potássio no sangue tais como heparina. O seu médico pode ter necessidade de verificar o nível de potássio no seu sangue com regularidade.
- se tiver níveis baixos de potássio no sangue.
- se tiver diarreia ou vômitos graves.
- se estiver a tomar doses elevadas de diuréticos.
- se sofrer de doença cardíaca grave.
- se sofrer de estreitamento da artéria renal.
- se tiver sido submetido recentemente a transplante renal.
- se sofrer de hiperaldosteronismo. Trata-se de uma doença em que as glândulas supra-renais produzem a hormona aldosterona em excesso. Se isto se aplicar a si, o uso de Diovan Comp não é recomendado.
- se sofrer de doença renal ou hepática.
- se tiver febre, erupção cutânea e dor nas articulações, que possam ser sintomas de lúpus eritematoso sistémico (LES, uma doença auto-imune).
- se tiver diabetes, gota, níveis elevados de colesterol ou gordura no sangue
- se tiver tido reacções alérgicas com outros fármacos para redução da pressão arterial desta classe (antagonistas do receptor da angiotensina II) ou se tiver alergia ou asma.
- pode provocar aumento da sensibilidade da pele ao sol.

Não se recomenda a utilização de Diovan Comp em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).

Tem que informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. Diovan Comp não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado se tiver mais de 3 meses de gravidez porque pode causar lesões graves no seu bebé se for utilizado naquela fase (ver secção de gravidez).

Ao tomar Diovan Comp com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O efeito do tratamento pode ser influenciado se Diovan Comp for tomado com determinados medicamentos. Pode ser necessário alterar a dose, tomar outras precauções, ou, nalguns casos, interromper o tratamento com um dos medicamentos. Esta situação aplica aos seguintes

medicamentos:

- lítio, um medicamento utilizado no tratamento de certos tipos de doença psiquiátrica
- medicamentos que afectam ou possam ser afectados por níveis de potássio no sangue, tais como digoxina, um medicamento para controlar o ritmo cardíaco, alguns medicamentos antipsicóticos
- medicamentos que possam aumentar a quantidade de potássio no sangue, tais como suplementos de potássio, substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio, heparina
- medicamentos que possam reduzir a quantidade de potássio no sangue, tais como corticosteróides, alguns laxantes
- diuréticos, medicamentos para tratamento da gota, tais como alopurinol, suplementos de vitamina D e cálcio, medicamentos para tratamento da diabetes (medicamentos orais ou insulinas)
- outros medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial tais como, bloqueadores beta ou metildopa ou medicamentos que estreitem os vasos sanguíneos ou estimulem o coração tais como noradrenalina ou adrenalina
- medicamentos que aumentem os níveis de açúcar no sangue, tais como diazóxido
- medicamentos para tratamento de cancro tais como, metotrexato ou ciclofosfamida
- analgésicos (medicamentos para as dores)
- medicamentos para a artrite
- medicamentos relaxantes musculares tais como tubocurarina
- medicamentos anti-colinérgicos tais como atropina ou biperideno
- amantadina (um medicamento utilizado para prevenir a gripe)
- colestiramina e colestipol (medicamentos utilizados para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue)
- ciclosporina, um medicamento utilizado no transplante de órgãos para evitar a rejeição do órgão
- alguns antibióticos (tetraciclina), anestésicos e sedativos
- carbamazepina, um medicamento para tratamento de convulsões

Ao tomar Diovan Comp com alimentos e bebidas

Pode tomar Diovan Comp com ou sem alimentos.

Evite beber bebidas alcoólicas enquanto não tiver falado com o seu médico. O álcool pode fazer com que a pressão arterial baixe mais ou pode aumentar o risco de ficar tonto ou desmaiar.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

- **Tem que informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida**

Normalmente o seu médico irá aconselhá-la a interromper o tratamento com Diovan Comp antes de engravidar ou assim que você saiba que está grávida e irá aconselhá-la a tomar outro medicamento para substituição de Diovan Comp. Diovan Comp não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado se tiver mais de 3 meses de gravidez porque pode causar lesões graves no seu bebé se for utilizado depois do terceiro mês de gravidez.

- **Informe o seu médico caso se encontre a amamentar ou se vai começar a amamentar**

Diovan Comp não é recomendado para mães que estão a amamentar e o seu médico poderá escolher outro tratamento para si se desejar amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou for prematuro.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Antes de conduzir um veículo, utilizar ferramentas ou máquinas, ou desempenhar outras tarefas que requeiram concentração, certifique-se de que sabe como reage aos efeitos de Diovan Comp. Tal como com outros medicamentos utilizados no tratamento da pressão arterial elevada, Diovan Comp pode, em casos raros, provocar tonturas e afectar a capacidade de concentração.

Informações importantes sobre alguns componentes de Diovan Comp

[A ser completado nacionalmente]

3. COMO TOMAR DIOVAN COMP

Tomar Diovan Comp sempre de acordo com as indicações do médico. Isto contribuirá para obter os melhores resultados e diminuir o risco de efeitos secundários. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Frequentemente, os doentes com hipertensão arterial não notam quaisquer sinais deste problema. Muitos sentem-se perfeitamente normais. Torna-se assim fundamental que cumpra o calendário de consultas com o seu médico, mesmo quando se sente bem.

O seu médico dir-lhe-á exactamente quantos comprimidos de Diovan Comp deve tomar. Dependendo da sua resposta ao tratamento, o seu médico poderá receitar uma dose mais elevada ou mais baixa.

- A dose normal de Diovan Comp é de um comprimido por dia.
- Não altere a dose nem deixe de tomar os comprimidos sem consultar o seu médico.
- O medicamento deve ser sempre tomado à mesma hora todos os dias, geralmente de manhã.
- Pode tomar Diovan Comp com ou sem alimentos.
- Engula os comprimidos com um copo de água.

Se tomar mais Diovan Comp do que deveria

Se sentir tonturas graves e/ou desmaio, deite-se e contacte imediatamente o seu médico. Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos, contacte o seu médico, farmacêutico ou hospital.

Caso se tenha esquecido de tomar Diovan Comp

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora de tomar a dose seguinte, não tome a dose que se esqueceu.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Diovan Comp

Interromper o tratamento com Diovan Comp pode agravar a sua pressão arterial. Não deixe de tomar o medicamento a menos que seja o seu médico a dizer-lhe que o faça.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Diovan Comp pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos secundários podem ocorrer com determinadas frequências que são definidas a seguir:

- muito frequentes: afecta mais de 1 utilizador em cada 10
- frequentes: afecta 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes: afecta 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afecta 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afecta menos de 1 utilizador em cada 10.000
- desconhecido: não é possível estimar uma frequência a partir dos dados disponíveis

Alguns sintomas podem ser graves e requerem assistência médica imediata:

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver sintomas de angioedema como, por exemplo:

- inchaço da face, língua ou faringe
- dificuldade em engolir
- erupção cutânea e dificuldades em respirar

Outros efeitos secundários incluem:

Pouco frequentes

- tosse
- pressão arterial baixa
- sensação de cabeça oca
- desidratação (com sintomas de sede, boca e língua seca, micção pouco frequente, urina de coloração escura, pele seca)
- dor muscular
- cansaço
- formiguelo ou dormência
- perturbação da visão
- ruídos (ex. sibilos, zumbidos) nos ouvidos

Muito raros

- tonturas
- diarreia
- dor nas articulações

Desconhecidos

- dificuldade em respirar
- redução acentuada do fluxo urinário
- nível baixo de sódio no sangue (por vezes com náuseas, cansaço, confusão, mal-estar, convulsões)
- nível baixo de potássio no sangue (por vezes com fraqueza muscular, câibras, arritmias cardíacas)
- nível baixo de glóbulos brancos no sangue (com sintomas como febre, infeções da pele, inflamação da garganta ou úlceras na boca devidas a infeções, fraqueza)
- aumento do nível de bilirrubina no sangue (que pode, em casos graves, provocar pele e olhos amarelos)
- aumento do nível de ureia e de creatinina no sangue (que pode ser sugestivo de função renal alterada)
- aumento do nível de ácido úrico no sangue (que pode, em casos graves, provocar gota)
- síncope (desmaio)

Efeitos secundários reportados com valsartan ou hidroclorotiazida isoladamente, mas não observados com:

Valsartan

Pouco frequentes

- sensação de andar à roda
- dor abdominal

Desconhecidos

- erupção cutânea com ou sem comichão associados a alguns dos seguintes sinais ou sintomas: febre, dor articular, dor muscular, nódulos linfáticos inchados e/ou sintomas semelhantes aos da gripe

- erupção cutânea, manchas vermelho-arroxeadas, febre, comichão (sinais de inflamação dos vasos sanguíneos)
- diminuição do nível de plaquetas no sangue (acompanhada por vezes de hemorragias ou hematomas anormais)
- aumento do nível de potássio no sangue (por vezes com espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal)
- reacções alérgicas (com sintomas como erupção cutânea, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas)
- inchaço sobretudo da face e garganta, erupção cutânea, comichão
- elevação dos valores da função hepática
- diminuição do nível de hemoglobina e diminuição da percentagem de glóbulos vermelhos no sangue (que podem ambos, em casos raros, provocar anemia).
- insuficiência renal

Hidroclorotiazida

Frequentes

- erupção cutânea com comichão e outras formas de erupção cutânea
- perda de apetite
- náuseas ligeiras e vômitos
- desmaio, sensação de desmaio ao levantar-se
- impotência

Raros

- Inchaço e vesículas na pele (devidas a aumento da sensibilidade ao sol)
- obstipação, desconforto gastrointestinal, distúrbios hepáticos (olhos e pele amarela)
- batimentos cardíacos irregulares
- dor de cabeça
- perturbações do sono
- tristeza (depressão)
- níveis baixos de plaquetas do sangue (por vezes com hemorragia ou hematomas na pele)

Muito raros

- Inflamação dos vasos sanguíneos com sintomas como erupção cutânea, manchas vermelho-arroxeadas, febre
- prurido ou vermelhidão da pele
- vesículas nos lábios, olhos ou boca
- descamação da pele
- febre
- erupção cutânea facial associada a dor nas articulações
- distúrbios musculares
- febre (lúpus eritematoso cutâneo)
- dor intensa na região superior do abdómen; ausência ou níveis baixos das várias células do sangue
- reacções alérgicas graves
- dificuldade em respirar
- infecção pulmonar; falta de ar

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR DIOVAN COMP

- Manter fora do alcance e da vista das crianças.
- Não utilize Diovan Comp após o prazo de validade impresso na embalagem exterior O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- [Condições de conservação-A ser completado nacionalmente].
- Não utilize Diovan Comp se verificar que a embalagem se encontra danificada ou apresenta sinais visíveis de adulteração.
- Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Diovan Comp

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de Diovan Comp e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]