ANEXA I

LISTA NUMELOR, FORMELOR FARMACEUTICE, CONCENTRAȚIILOR PRODUSELOR MEDICAMENTOASE, CĂILOR DE ADMINISTRARE, DEȚINĂTORILOR AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmtabletten	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmtabletten	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmtabletten	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmtabletten	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmtabletten	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmtabletten	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmtabletten	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmtabletten	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmtabletten	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Austria	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmtabletten	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazidă	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazidă	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Belgia	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroclorotiazidă	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Cipru	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Cipru	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Cipru	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Republica Cehă	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Republica Cehă	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Republica Cehă	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Republica Cehă	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Republica Cehă	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Republica Cehă	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Danemarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	CO-DIOVAN 320 mg/12,5 mg FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	CO-DIOVAN 320 mg/25 mg FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Finlanda	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Franța	valsartan + hidroclorotiazidă	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Franța	valsartan + hidroclorotiazidă	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Franța	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Franța	valsartan + hidroclorotiazidă	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Germania	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	Deținătorul autorizația de punere pe piață	Denumire generică	Numele inventat Numele	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Dalzad (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Dalzad (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Dalzad (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Dalzad (160+25) mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Dalzad (320+25) mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Ungaria	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Islanda	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazidă	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazidă	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazidă	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazidă	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Italia	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazidă	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Italia	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroclorotiazidă	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Olanda	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Norvegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan	80/12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
România	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimate filmate	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
România	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimate filmate	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
România	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimate filmate	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Republica Slovacia	Novartis s.r.o. Prague Republica Cehă	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Republica Slovacia	Novartis s.r.o. Prague Republica Cehă	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Republica Slovacia	Novartis s.r.o. Prague Republica Cehă	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	Deținătorul autorizația de punere pe piață	Denumire generică	Numele inventat Numele	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Spania	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + hidroclorotiazidă	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală

Statul Membru UE / EEA	**Deținătorul autorizația de punere pe piață**	**Denumire generică**	**Numele inventat** **Numele**	**Concentrația**	**Forma farmaceutică**	**Calea de administrare**
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Suedia	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroclorotiazidă	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	comprimate filmate	orală
Marea Britanie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Marea Britanie	valsartan + hidroclorotiazidă	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	comprimate filmate	orală

ANEXA II

CONCLUZIILE ŞTIINȚIFICE ŞI MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ŞI PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZIILE ŞTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ŞTIINȚIFICE A DIOVAN COMP ŞI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Diovan Comp conține valsartan şi hidroclorotiazidă. Valsartanul este un blocant activ oral al receptorului de angiotensină II (ARB), iar hidroclorotiazida (HCTZ) este un diuretic. Combinația este utilă pentru pacienții a căror tensiune arterială nu poate fi controlată în mod adecvat prin monoterapia cu valsartan.
CHMP a analizat mai multe puncte în care s-a observat lipsa armonizării în cadrul informațiilor despre produs pentru Diovan.

Secţiunea 4.1 – Indicaţii terapeutice (a se vedea anexa III pentru indicaţiile terapeutice convenite)

„Tratamentul hipertensiunii esențiale la adulți”
Datele provenind din cele două studii clinice faza III factoriale şi cele şase studii clinice faza III efectuate pe pacienți care nu au răspuns la tratament demonstrează că valsartanul administrat în combinație cu HCTZ este eficace în reducerea tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune esențială, fără să existe preocupări suplimentare privind siguranța şi tolerabilitatea. Eficacitatea valsartan/HCTZ s-a menținut pe termen lung (1-3 ani) fără să se observe reacții adverse în comparație cu terapia pe termen scurt. Combinația valsartan/HCTZ a fost, în general, bine tolerată iar profilurile privind evenimentele adverse şi reacțiile adverse la medicament au fost compatibile cu clasa farmaceutică. De asemenea, profilul de siguranță al ingredientelor poate fi considerat bine cunoscut. În concluzie, CHMP a recomandat, în concordanță cu procedura de sesizare recent finalizată pentru Cozaar Comp, înlocuirea textului „antagonist al angiotensinei II” cu „valsartan”.
CHMP a adoptat următorul text:
„Diovan Comp combinație cu doză fixă este indicat pentru pacienții a căror tensiune arterială nu poate fi controlată în mod adecvat prin monoterapie cu valsartan sau cu hidroclorotiazidă”.

Secţiunea 4.2 – Doze şi mod de administrare
În această secțiune, CHMP a identificat mai multe puncte divergente.

Primul punct divergent vizează propunerea de adaptare a posologiei pentru concentrațiile dozelor mai mari subliniind că atunci când se face o trecere directă, aceasta trebuie să aibă loc doar la pacienții care iau valsartan ca monoterapie. Datele din cele două studii clinice factoriale şi „Orientările privind investigațiile clinice ale produselor medicamentoase în tratamentul hipertensiunii” sprijină trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă de 160/25 mg sau 320/12,5-25 mg la pacienții a căror tensiune arterială nu poate fi controlată adecvat prin monoterapie cu valsartan sau cu hidroclorotiazidă. Deoarece nu a identificat motive suficiente care să susțină această propunere de trecere de la monoterapia cu HCTZ la terapia combinată conținând 160 sau 320 mg de valsartan, CHMP a considerat de preferat ca titrarea dozei să se facă în etape.
Cel de-al doilea aspect indicat în lista de probleme în curs s-a referit la titrarea în etape. Deoarece o parte dintre pacienți ar putea obține un control al tensiunii arteriale numai prin creşterea cantității unuia dintre componente şi având în vedere siguranța în ceea ce priveşte reacțiile adverse la medicament în cazul titrării dozei ambelor componente, CHMP a recomandat titrarea individuală a componentelor.
CHMP a adoptat următorul text:
„Doza recomandată de Diovan Comp X mg/Y mg este de un comprimat filmat pe zi. Se recomandă titrarea dozei componentelor individuale. În fiecare caz, trebuie crescută doza componentelor individuale la doza următoare pentru a reduce riscul de hipotensiune şi alte reacții adverse. Atunci când este adecvată din punct de vedere clinic, trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă poate fi luată în considerare la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat prin monoterapia cu valsartan sau cu hidroclorotiazidă, cu condiția respectării secvenței recomandate a titrării componentelor individuale.

Răspunsul clinic la Diovan Comp trebuie evaluat după inițierea terapiei şi, dacă tensiunea arterială rămâne necontrolată, doza poate fi crescută prin creşterea oricăruia dintre componente la o doză maximă de Diovan Comp 320 mg/25 mg"
Cel de-al treilea aspect discutat a fost că actualul Rezumat al caracteristicilor produsului conform procedurii de recunoaştere reciprocă restricționează utilizarea combinației valsartan/HCTZ 160/25 şi 320/25 mg la pacienții a căror tensiune arterială diastolică medie în poziție aşezat (MSDBP) este ≥100 mmHg. Însă, potrivit Orientărilor europene privind tratamentul hipertensiunii (Mancia et al., Eur Heart J 2007;28(12):1462-536), aceasta nu mai este justificată. De asemenea, trebuie să se țină seama de profilul general de risc favorabil al combinației valsartan/HCTZ 160/25 şi 320/25 mg.
Pentru evaluarea posibilității eliminării restricției actuale, CHMP a analizat datele privind eficacitatea şi siguranța dintr-o subgrupă de analize la pacienții cu MSDBP inițială < 100 mmHg şi MSDBP ≥100 mmHg. Constatând că efectele tratamentului au fost mai mari la pacienții cu tensiunea arterială inițială mai mare, CHMP a hotărât că o restricționare a utilizării valsartan/HCTZ 160/25 şi 320/25 mg la pacienții cu creştere severă a tensiunii arteriale nu se mai justifică.

Cel de-al patrulea aspect a vizat momentul efectelor maxime. CHMP a fost de acord că s-a observat o reducere mai mare atât a tensiunii arteriale sistolice, cât şi a celei diastolice în studiile la care au participat pacienți fără răspuns la tratament pentru toate concentrațiile din săptămâna 4 până în săptămâna 8, comparativ cu studiile factoriale.
Cu toate acestea, datele clinice demonstrează că efectul antihipertensiv al tuturor dozelor de valsartan/HCTZ este substanțial în primele două săptămâni iar efectele maxime sunt obținute în patru săptămâni. În sprijinul acestei demonstrații, au fost prezentate două studii: studii placebo controlate şi studiile la care au participat pacienții fără răspuns la monoterapia cu valsartan.
În concluzie, CHMP a fost de acord cu următorul text: „*Efectul antihipertensiv este substanțial în primele două săptămâni. La majoritatea pacienților, efectele maxime se observă în patru săptămâni. Cu toate acestea, la anumiți pacienți, pot fi necesare 4-8 săptămâni de tratament. Acest aspect trebuie luat în considerare la titrarea dozelor"*.
În ceea ce priveşte numai doza cea mai mare, CHMP a convenit asupra următorului text:
„Dacă nu se observă nici un efect suplimentar relevant cu Diovan Comp 320 mg/25 mg după opt săptămâni, trebuie luat în considerare tratamentul cu un produs medicamentos antihipertensiv suplimentar sau alternativ (a se vedea secțiunea 5.1)".

În ceea ce priveşte *insuficiența hepatică,* valsartanul este eliminat, în ceea mai mare parte, în principal ca medicament nemodificat pe cale biliară, prin clearance hepatic. Având în vedere că valsartanul nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară şi colestază, CHMP a recomandat includerea unor trimiteri la secțiunile 4.3, 4.4 şi 5.2.

<u>Secțiunea 4.3 – Contraindicații</u>

Au existat divergențe semnificative cu privire la contraindicații.
Următoarele contraindicații nu au fost incluse în toate statele membre:
- *Encefalopatie hepatică*
- *Obstrucție biliară*
- *Gută*
- *Boala Addison*

Aceste contraindicații au fost eliminate din informațiile despre produs revizuite, deoarece CHMP a considerat că există suficiente justificări şi a convenit asupra celor patru excluderi.

În ceea ce priveşte utilizarea Diovan Comp în timpul sarcinii şi alăptării, CHMP a hotărât eliminarea alăptării din secțiunea privind contraindicațiile din RCP-ul revizuit.
Antagoniştii AIIR (receptor de angiotensină II) nu trebuie contraindicați în timpul alăptării. Deşi hidroclorotiazida se excretă în laptele matern, acest aspect nu justifică o contraindicație.

Secţiunea 4.4 – Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

În ceea ce priveşte pacienţii cu lipsă de sodiu şi/sau de volum, CHMP a convenit eliminarea ultimei teze a acestui paragraf, considerând că reprezintă informaţii teoretice: „*Semnele de avertizare cu privire la dezechilibrul electrolitic sunt uscăciunea gurii, setea, letargia, somnolenţa, agitaţia, durerile sau crampele musculare, slăbiciunea musculară, hipotensiunea, oliguria, tahicardia şi tulburările gastrointestinale cum ar fi greaţa şi vărsăturile"*

CHMP a recomandat introducerea textului „fotosensibilitate cu hidroclorotiazidă" în această secţiune, împreună cu o trimitere la secţiunea 4.8 şi o atenţionare specială pentru investigarea funcţiei paratiroide. O atenţionare la adresa sportivilor urma să fie eliminată deoarece CHMP a considerat că medicamentele nu trebuie luate în scopuri sportive.

Secţiunea 4.5 – Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

În conformitate cu recomandarea CHMP, au fost incluse interacţiunea cu valsartanul şi interacţiunea cu hidroclorotiazida. De asemenea, a fost eliminat un paragraf privind interacţiunea cu tetraciclina. În ceea ce priveşte consumul concomitent de alcool în timpul administrării Diovan Comp, a fost discutată afirmaţia *poate apărea potenţarea hipotensiunii ortostatice*.

CHMP a considerat că în această secţiune trebuie inclus un text cu privire la proteinele transportoare implicate în absorbţia şi eliminarea valsartanului şi a hidroclorotiazidei. DAPP a justificat opţiunea de a nu include informaţiile privind implicarea proteinelor transportoare în secţiunea 4.5 a RCP-ului pentru Diovan Comp, în conformitate cu concluziile sesizării privind Diovan.

CHMP a convenit asupra includerii în informaţiile despre produs revizuite a interacţiunii Diovan Comp cu: metformin şi agenţii de contrast iodaţi.

Secţiunea 4.6 – Sarcina şi alăptarea

A fost introdusă o formulare armonizată cu privire la sarcină în cadrul clasei antagoniştilor receptorilor de angiotensină II (ARAII) în octombrie 2007 (Recomandări ale Grupului de lucru pentru farmacovigilenţă al EMEA privind utilizarea inhibitorilor de ACE şi ARAII în timpul sarcinii). Pe baza observaţiilor din cadrul verificării calităţii documentelor pentru Diovan şi a textului claselor de etichetare cu privire la utilizarea AIIRA în timpul sarcinii, a fost implementată secţiunea 4.6.
Din motive de accesibilitate, CHMP a revizuit această secţiune şi a convenit asupra includerii informaţiilor privind tiazida.

Secţiunea 4.8 – Reacţii adverse

CHMP a convenit asupra includerii reacţiei adverse *insuficienţă renală*, în conformitate cu lista din rezumatul caracteristicilor produsului pentru Diovan. Includerea *sincopei* în secţiunea 4.8 este, de asemenea, justificată. În conformitate cu „Orientările privind Rezumatele caracteristicilor produsului", CHMP a introdus reacţia adversă sincopă în categoria de frecvenţă „necunoscută".

MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ŞI PROSPECTULUI

Întrucât

- sfera sesizării a fost armonizarea Rezumatelor caracteristicilor produsului, a etichetării şi prospectelor.

- Rezumatele caracteristicilor produsului, etichetarea şi prospectele propuse de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate şi a dezbaterii ştiințifice din cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizației de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea şi prospectul sunt prezentate în anexa III pentru Diovan comp şi denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI
ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 80 mg/12,5 mgcomprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 160 mg/12,5 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 160 mg/25 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 320 mg/12,5 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 320 mg/25 mg comprimate filmate
[A se vedea Anexa I – Se va completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 80 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține valsartan 160 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține valsartan 160 mg şi hidroclorotiazidă 25 mg.
Fiecare comprimat filmat conține valsartan 320 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține valsartan 320 mg şi hidroclorotiazidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.
[Se va completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[Se va completa la nivel national]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Combinația în doze fixe, Diovan Comp, este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu valsartan sau cu hidroclorotiazidă în monoterapie.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Diovan Comp X mg/Y mg este de un comprimat filmat o dată pe zi. Se recomandă ajustarea dozei pentru componentele individuale. În fiecare caz, creşterea dozei pentru componentele individuale până la doza următoare trebuie respectată pentru a reduce riscul de hipotensiune şi alte reacții adverse.
La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu valsartan sau cu hidroclorotiazidă, în monoterapie poate fi luată în considerare trecerea directă, atunci când aceasta este adecvată clinic, de la monoterapie la combinația fixă cu condiția să fie respectată secvența de ajustare a dozei recomandate pentru componente individuale.

Răspunsul clinic la Diovan Comp trebuie evaluat după inițierea terapiei şi dacă tensiunea arterială rămâne necontrolată, doza poate fi crescută prin creşterea uneia sau alteia dintre componente până la doza maximă de Diovan Comp 320 mg/25 mg.

Efectul antihipertensiv este semnificativ în decurs de 2 săptămâni.
La majoritatea pacienților, efectele maxime sunt observate într-un interval de 4 săptămâni. Totuşi, la unii pacienți, poate fi necesar un tratament de 4-8 săptămâni. Acest aspect trebuie avut în vedere la ajustarea dozei.
Dacă după 8 săptămâni de tratament cu Diovan Comp 320 mg/25 mg nu se observă un efect suplimentar semnificativ, trebuie luat în considerare un medicament antihipertensiv alternativ sau suplimentar (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare
Diovan Comp poate fi administrat cu sau fără alimente, cu o cantitate suficientă de apă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală uşoară până la moderată (clearance-ul creatininei ≥30 ml/min). Datorită componentei hidroclorotiazidă, Diovan Comp este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.2).

Insuficiență hepatică
La pacienții cu insuficiență hepatică uşoară până la moderată fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depăşească 80 mg (vezi pct. 4.4). Diovan Comp este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.2).

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Copii şi adolescenți
Diovan Comp nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța şi eficacitatea.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la valsartan, hidroclorotiazidă, la alte medicamente cu structură de tip sulfonamidă sau la oricare dintre excipienți.
- Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (pct. 4.4 şi 4.6).
- Insuficiență hepatică severă, ciroză biliară şi colestază.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), anurie.
- Hipokaliemie, hiponatremie, hipercalcemie refractare la tratament şi hiperuricemie simptomatică.

4.4 Atenționări şi precauții speciale pentru utilizare

Modificări ale concentrațiilor plasmatice ale electroliților
Valsartan
Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, substituenți de sare alimentară care conțin potasiu sau alte medicamente care cresc potasemia (heparină, etc.). Monitorizarea potasemiei trebuie avută în vedere dacă se consideră necesar..

Hidroclorotiazida
Hipokaliemia a fost raportată în timpul tratamentului cu diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă. Se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice de potasiu.
Tratamentul cu diuretice tiazidice, inclusiv cu hidroclorotiazida, a fost asociat cu hiponatremie şi alcaloză hipocloremică. Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, cresc excreția urinară a magneziului, ceea ce poate duce hipomagnezemie. Diureticele tiazidice scad excreția calciului. Aceasta poate determina hipercalcemie.

Similar oricărui pacient care primeşte tratament cu diuretice, determinarea concentraţiilor serice ale electroliţilor trebuie efectuată la intervale regulate.

Pacienţi cu depleţie de sodiu şi/sau volum
Pacienţii care primesc diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, trebuie monitorizaţi pentru a detecta semnele clinice ale dezechilibrului hidric sau electrolitic.

În cazuri rare, la pacienţii cu depleţie severă de sodiu şi/sau volum, cum sunt cei trataţi cu doze mari de diuretice, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică după iniţierea tratamentului cu Diovan Comp. Depleţia sodică şi/sau volemică trebuie corectată înainte de a începe tratamentul cu Diovan Comp.

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică severă sau alte afecţiuni care stimulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron
La pacienţii a căror funcţie renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei a fost asociat cu oligurie şi/sau azotemie progresivă şi, în cazuri rare, cu insuficienţă renală acută. Utilizarea de Diovan Comp la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă nu a fost stabilită.
Prin urmare, nu poate fi exclus faptul că, datorită inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, administrarea de Diovan Comp poate fi asociată şi cu afectarea funcţiei renale. Diovan Comp nu trebuie utilizat la aceşti pacienţi.

Stenoza arterei renale
Diovan Comp nu trebuie utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienţii cu stenoză a arterei renale unilaterală sau bilaterală sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi unic, deoarece uremia şi creatininemia pot creşte la aceşti pacienţi.

Hiperaldosteronism primar
Pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu trebuie trataţi cu Diovan Comp deoarece sistemul renină-angiotensină al acestor pacienţi nu este activat.

Stenoza valvei aortice şi mitrale, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă
Similar altor vasodilatatoare, se recomandă prudenţă la pacienţii cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CMHO).

Insuficienţa renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală cu clearance al creatininei ≥30 ml/min (vezi pct. 4.2). Se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului, creatininei şi acidului uric în cazul în care Diovan Comp este utilizat la pacienţii cu insuficienţă renală.

Transplant renal
Până în prezent nu există experienţă privind utilizarea în condiţii de siguranţă a Diovan Comp la pacienţii care au efectuat recent transplant renal.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată fără colestază, Diovan Comp trebuie utilizat cu prudenţă (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Lupus eritematos sistemic
Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, au fost raportate ca activând sau exacerbând lupusul eritematos sistemic.

Alte tulburări metabolice

Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot altera toleranța la glucoză şi pot creşte concentrațiile plasmatice ale colesterolului, trigliceridelor şi ale acidului uric. La pacienții diabetici poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de medicamente antidiabetice orale.
Tiazidele pot reduce excreția urinară a calciului şi pot determina o creştere uşoară şi tranzitorie a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism subiacent. Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înaintea efectuării testelor pentru funcția glandei paratiroide.

Fotosensibilitate
În tratamentul cu tiazide diuretice au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului, se recomandă întreruperea definitivă a tratamentului. În cazul în care se consideră necesară readministrarea de diuretice, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la razele artificiale de UVA.

Sarcina
Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor de angiotensină II (ARAII) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Dacă continuarea terapiei cu ARAII nu este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când prezența sarcinii este diagnosticată, tratamentul cu ARAII trebuie imediat întrerupt şi, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Altele
Se recomandă prudență la pacienții care au prezentat anterior hipersensibilitate la alți antagonişti ai receptorilor angiotensinei II. Reacții de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă sunt mai probabile la pacienții cu alergii şi astm bronşic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacțiune

Interacțiuni legate de valsartan şi hidroclorotiazidă

Nu este recomandată utilizarea concomitentă
Litiul
Au fost raportate creşteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu şi toxicității acestuia în timpul administrării concomitente de inhibitori ECA şi tiazide, inclusiv hidroclorotiazidă. Datorită lipsei de experiență privind utilizarea concomitentă a valsartanului şi litiului, această asociere nu este recomandată. Dacă utilizarea acestei asocieri este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Utilizarea concomitentă necesită precauție
Alte medicamente antihipertensive
Diovan Comp poate creşte efectele altor medicamente cu proprietăți antihipertensive (de exemplu IECA (inhibitorii enzimei de conversie), blocante beta-adrenergice, blocante ale canalelor de calciu).

Amine vasopresoare (de exemplu noradrenalina, adrenalina)
Este posibilă scăderea răspunsului la amine vasopresoare, dar nu suficient de mult pentru a împiedica utilizarea lor.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic >3 g/ zi) şi AINS ne-selective
AINS pot atenua efectul antihipertensiv atât al antagoniştilor angiotensinei II cât şi al hidroclorotiazidei dacă acestea sunt administrate concomitent. În plus, utilizarea concomitentă de Diovan Comp şi AINS poate duce la agravarea funcției renale şi creşterea concentrației plasmatice a potasiului. Prin urmare, se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului, precum şi hidratarea adecvată a pacientului.

Interacțiuni legate de valsartan

Nu este recomandată utilizarea concomitentă
Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu, substituenți de sare alimentarăi care conțin potasiu şi alte substanțe care pot creşte concentrațiile plasmatice ale potasiului
Dacă este necesară admninistrarea concomitentă de medicamente care afectează concentrațiile plasmatice ale potasiului şi valsartan, se recomandă monitorizarea potasemiei.

Nicio interacțiune
În studiile privind interacțiunile pentru valsartan nu s-a observat nicio interacțiune semnificativă clinic între valsartan şi oricare dintre următoarele substanțe: cimetidină, warfarină, furosemid, digoxină, atenolol, indometacin, hidroclorotiazidă, amlodipină, glibenclamidă. Digoxina şi indometacinul ar putea interacționa cu componenta hidroclorotiazidă din Diovan Comp (vezi interacțiuni legate de hidroclorotiazidă).

Interacțiuni legate de hidroclorotiazidă

Utilizarea concomitentă necesită precauție.
Medicamente asociate cu pierdere de potasiu şi hipokaliemie (de exemplu, diuretice kaliuretice, corticosteroizi, laxative, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G, acid salicilic şi derivații săi)
Dacă aceste medicamente sunt prescrise în asociere cu combinația hidroclorotiazidă-valsartan, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu. Aceste medicamente pot accentua efectul hidroclorotiazidei asupra potasemiei (vezi pct. 4.4).

Medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor
- Antiaritmice din clasa I-a (de exemplu chinidină, hidrochinidină, dizopiramidă)
- Antiaritmice din clasa a III-a (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Unele antipsihotice (de exemplu tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- Altele (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, erithromcină i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v.).

Din cauza riscului de hipokaliemie,hidroclorotiazida trebuie administrată cu atenție în asociere cu medicamente care ar putea induce torsada vârfurilor.

Glicozide digitalice
Hipokaliemia sau hipomagnezemia induse de tiazidice pot să apară ca reacții adverse, favorizând declanşarea aritmiilor cardiace induse de digitalice.

Sărurile de calciu şi vitamina D
Administrarea de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu vitamina D sau cu săruri de calciu, pot accentua creşterea concentrației calciului seric.

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale şi insulină)
Tratamentul cu tiazidice poate influența toleranța la glucoză. Ajustarea dozelor de antidiabetice poate fi necesară.
Metformina trebuie utilizată cu prudență datorită riscului de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de hidroclorotiazidă.

Blocante beta-adrenergice şi diazoxid
Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, concomitent cu blocante beta-adrenergice, pot creşte riscul de hiperglicemie. Diureticele tiazidice, inclusiv hidroclorotiazida, pot creşte efectul hiperglicemiant al diazoxidului.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (probenecid, sulfinpirazonă şi alopurinol)

Ajustarea dozelor de medicamente uricozurice poate fi necesară, deoarece hidroclorotiazida poate creşte concentraţia plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creşterea dozei de probenecid sau de sulfinpirazonă. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, poate creşte incidenţa reacţiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Medicamente anticolinergice (de exemplu atropină, biperiden)
Medicamentele anticolinergice pot creşte biodisponibilitatea diureticelor de tip tiazidic, aparent datorită unei scăderi a motilităţii gastro-intestinale şi a vitezei de golire a stomacului.

Amantadina
Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot creşte riscul de reacţii adverse la amantadină.

Răsini de tip colestiramină şi colestipol
Absorbţia diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, este influenţată de prezenţa răşinilor schimbătoare de ioni.

Medicamente citotoxice (de exemplu ciclofosamidă complicaţiilor de tipul , metotrexat)
Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice şi pot accentua efectele mielosupresive ale acestora.

Miorelaxante antidepolarizante (de exemplu, tubocurarina)
Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot accentua acţiunea curarizantelor.

Ciclosporina
Tratamentul concomitent cu ciclosporină poate creşte riscul hiperuricemiei şi complicaţiilor de tipul gutei.

Alcoolul etilic, anestezicele şi sedativele
Pot accentua hipotensiuna arterială ortostatică.

Metildopa
La pacienţii care au urmat tratament concomitent cu metildopa şi hidroclorotiazidă au fost rapoarte cazuri izolate de anemie hemolitică.

Carbamazepină
Pacienţii trataţi cu hidroclorotiazidă concomitent cu carbamazepină pot dezvolta hiponatremie. Aceşti pacienţi trebuie atenţionaţi asupra posibilităţii de apariţie a reacţiilor hiponatremiei şi trebuie monitorizaţi corespunzător.

Substanţe de contrast iodate
În caz de deshidratare indusă de diuretice, există un risc crescut de insuficienţă renală acută, în special în cazul administrării de doze mari de substanţe de contrast iodate. Pacienţii trebuie rehidrataţi înainte de administrarea substanţelor de contrast iodate.

4.6 Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Valsartan

Utilizarea antagonştilor de receptori ai angiotensinei II (ARAII) nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARAII este contraindicată pe parcursul celui de-al doilea şi celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Datele epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitorii ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o mică creştere a gradului de risc. Deşi nu există date epidemiologice provenite din studii clinice controlate privind riscul indus de utilizarea ARAII, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu

excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu ARAII este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să treacă la un tratament antihipertensiv alternativ cu medicamente care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când prezența sarcinii este diagnosticată, tratamentul cu ARAII trebuie imediat întrerupt şi, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ.
Se cunoaşte că expunerea la tratamentul cu ARAII în timpul celui de-al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce toxicitate fetală la om (diminuarea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniene) şi toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkalemie) (vezi şi pct. 5.3).
În cazul în care expunerea la ARAII a avut loc începând cu cel de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale şi a craniului.
Sugarii ai căror mame au luat ARAII trebuie monitorizați atent pentru a detecta apariția hipotensiunii arteriale (vezi şi pct. 4.3 şi 4.4).

Hidroclorotiazida
Există o experiență limitată în ceea ce priveşte tratamentul cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru de sarcină. Studiile la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează bariera feto-placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul celui de-al doilea şi al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară şi poate determina efecte fetale şi neonatale, cum ar fi icter, tulburări de echilibru electrolitic şi trombocitopenie.

Alăptarea
Nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea valsartan în timpul alăptării. Hidroclorotiazida se excretă în laptele matern uman. De aceea, utilizarea de Diovan Comp în timpul alăptării nu este recomandată. În timpul alăptării sunt de preferat tratamentele alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, mai ales în timpul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Diovan Comp asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere că pot apărea, ocazional, stări de vertij sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice şi modificările rezultatelor de laborator care apar mai frecvent în timpul tratamentului cu valsartan plus hidroclorotiazidă comparativ cu placebo precum şi raportările individuale după punerea pe piață a medicamentului sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe. Reacțiile adverse cunoscute că apar cu fiecare componentă administrată separat, dar care nu au fost observate în studiile clinice, pot să apară în timpul tratamentului cu valsartan/hidroclorotiazidă.

Reacțiile adverse ale medicamentului sunt clasificate în funcție de frecvență, în primul rând cele mai frecvente, folosind următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt clasificate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 1. Frecvența reacțiilor adverse la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă

Tulburări metabolice şi de nutriție	
Mai puțin frecvente	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte rare	Amețeli
Mai puțin frecvente	Parestezie
Cu frecvență necunoscută	Sincopă

Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată
Tulburări acustice şi vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	
Mai puțin frecvente	Tuse
Cu frecvență necunoscută	Edem pulmonar de tip necardiogen
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte rare	Diaree
Tulburări musculo-scheletice şi ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Mialgie
Foarte rare	Artralgie
Tulburări renale şi ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	Oboseală
Investigații diagnostice	
Cu frecvență necunoscută	Concentrații plasmatice crescute ale acidului uric, bilirubinei şi creatininei, hipokalemie, hiponatremie, creşterea uremiei, neutropenie

Informaţii suplimentare despre componentele individuale
Reacțiile adverse raportate anterior cu privire la una dintre componentele individuale pot fi potențiale reacții adverse şi în tratamentul cu Diovan Comp, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice sau după punerea pe piață a medicamentului.

Tabel 2. Frecvența reacțiilor adverse la administrarea de valsartan

Tulburări hematologice şi limfatice	
Cu frecvență necunoscută	Scăderea hemoglobinei, scăderea hematocritului, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	Alte reacții de hipersensibilitate/alergice, inclusiv boala serului
Tulburări metabolice şi de nutriție	
Cu frecvență necunoscută	Creşterea concentrației plasmatice a potasiului
Tulburări acustice şi vestibulare	
Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări vasculare	
Cu frecvență necunoscută	Vasculite
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente	Dureri abdominale
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	Creşterea valorilor testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate şi ale țesutului subcutanat	
Cu frecvență necunoscută	Angioedem, erupție cutanată, prurit
Tulburări renale şi ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală

Tabel 3. Frecvența reacțiilor adverse la administrarea de hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida a fost prescrisă mai mulți ani, în mod frecvent în doze mai mari decât cele administrate cu Diovan Comp. Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienții tratați cu diuretice tiazidice, inclusiv hidroclorotiazidă, ca monoterapie:

Tulburări hematologice şi limfatice	
Rare	Trombocitopenie, uneori cu purpură
Foarte rare	Agranulocitoză, leucopenie, anemie hemolitică, deprimarea măduvei osoase
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Reacţii de hipersensibilitate
Tulburări psihice	
Rare	Depresie, tulburări de somn
Tulburări ale sistemului nervos	
Rare	Cefalee
Tulburări cardiace	
Rare	Aritmii cardiace
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune arterială posturală
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	
Foarte rare	Detresă respiratorie inclusiv pneumonită şi edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Anorexie, greaţă şi vărsături uşoare
Rare	Constipaţie, disconfort gastro-intestinal
Foarte rare	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	
Rare	Colestază intrahepatică sau icter
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	
Frecvente	Urticarie şi alte forme de erupţii cutanate
Rare	Fotosensibilitate
Foarte rare	Vasculită necrozantă şi necroliză epidermică toxică; reacţii asemănătoare lupusului eritematos cutanat, reactivarea lupusului eritematos cutanat
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	
Frecvente	Impotenţă

4.9 Supradozaj

Simptome
Supradozajul cu valsartan poate determina hipotensiune arterială marcată, care poate duce la scăderea nivelului stării de conştienţă, colaps circulator şi/sau şoc. În plus, următoarele semne şi simptome pot să apară datorită supradozajului componentei hidroclorotiazidă: greaţă, somnolenţă, hipovolemie, dezechilibre eletrolitice asociate cu aritmii cardiace şi spasme musculare.

Tratament
Măsurile terapeutice depind de timpul de ingestie şi de tipul şi severitatea simptomelor, stabilizarea parametrilor circulatorii fiind de primă importanţă.
Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie aşezat în clinostatism şi trebuie efectuată corecţia volemică necesară.
Valsartan nu poate fi eliminat prin hemodializă datorită legării în proporţie mare de proteinele plasmatice, în timp ce eliminarea hidroclorotiazidei se va realiza prin dializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagonişti ai receptorilor de angiotensină II şi diuretice, valsartan şi diuretice, cod ATC C09D A03.

Valsartan/hidroclorotiazidă

Într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, cu comparator activ, efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială care nu este controlată suficient cu tratamentul cu hidroclorotiazidă 12,5 mg, au fost observate scăderi semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice în cazul administrării combinației valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) comparativ cu administrarea de hidroclorotiazidă 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) şi hidroclorotiazidă 25 mg (6,8/5,7 mmHg). În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (60%), comparativ cu admnistrarea de hidroclorotiazidă 12,5 mg (25%) şi hidroclorotiazidă 25 mg (27%).

Într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, cu comparator activ, efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială care nu este controlată suficient cu tratamentul cu valsartan 80 mg, au fost observate reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) comparativ cu administrarea de valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) şi valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (51%), comparativ cu administrarea de valsartan 80 mg (36%) şi valsartan 160 mg (37%).

Într-un studiu clinic factorial dublu orb, randomizat, controlat placebo, de comparare a diferitelor combinații de doze de valsartan/hidroclorotiazidă față de componentele individuale respective, s-au observat reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) comparativ cu placebo (1,9/4,1 mmHg) şi cu administrarea în monoterapie de hidroclorotiazidă 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) şi valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 80/12,5 mg (64%), comparativ cu placebo (29%) şi hidroclorotiazidă (41%).

Într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, cu comparator activ, efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială care nu este controlată suficient cu tratamentul cu hidroclorotiazidă 12,5 mg, au fost observate reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice în cazul administrării combinației valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) comparativ cu administrarea de hidroclorotiazidă 25 mg (5,6/2,1 mmHg). În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA <140/90 mmHg sau reducerea TAS ≥20 mmHg sau reducerea TAD ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (50%), comparativ cu administrarea de hidroclorotiazidă 25 mg (25%).

Într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, cu comparator activ, efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială care nu este controlată suficient cu tratamentul cu valsartan 160 mg, au fost observate reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice fie în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), fie în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), comparativ cu administrarea de valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). De asemenea, diferența în scăderile TA între dozele de 160/25 mg şi 160/12,5 mg a atins o semnificație statistică. În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 160/25 mg (68%) şi 160/12,5 mg (62%), comparativ cu administrarea de valsartan 160 mg (49%).

Într-un studiu clinic factorial dublu orb, randomizat, controlat placebo, de comparare a diferitelor combinații de doze de valsartan/hidroclorotiazidă față de componentele individuale respective, s-au observat reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) şi160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) comparativ cu placebo (1,9/4,1 mmHg) şi cu administrarea în monoterapiile respective, adică hidroclorotiazidă 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hidroclorotiazidă 25 mg (12,7/9,3 mmHg) şi valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 160/25 mg (81%) şi valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (76%),

comparativ cu placebo (29%) şi monoterapiile respective, adică hidroclorotiazidă 12,5 mg (41%), hidroclorotiazidă 25 mg (54%) şi valsartan 160 mg (59%).

Într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, cu comparator activ, efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială care nu este controlată suficient cu tratamentul cu hidroclorotiazidă 12,5 mg, au fost observate reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice în cazul administrării combinației valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) comparativ cu administrarea de hidroclorotiazidă 25 mg (5,6/2,1 mmHg). În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA <140/90 mmHg sau reducerea TAS ≥20 mmHg sau reducerea TAD ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (50%), comparativ cu administrarea de hidroclorotiazidă 25 mg (25%).

Într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, cu comparator activ, efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială care nu este controlată suficient cu tratamentul cu valsartan 160 mg, au fost observate reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice fie în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), fie în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg), comparativ cu administrarea de valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). De asemenea, diferența în scăderile TA între dozele de 160/25 mg şi 160/12,5 mg a atins o semnificație statistică. În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 160/25 mg (68%) şi 160/12,5 mg (62%), comparativ cu administrarea de valsartan 160 mg (49%).

Într-un studiu clinic factorial dublu orb, randomizat, controlat placebo, de comparare a diferitelor combinații de doze de valsartan/hidroclorotiazidă față de componentele individuale respective, s-au observat reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) şi160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) comparativ cu placebo (1,9/4,1 mmHg) şi cu administrarea în monoterapiile respective, de exemplu hidroclorotiazidă 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hidroclorotiazidă 25 mg (12,7/9,3 mmHg) şi valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 160/25 mg (81%) şi valsartan/hidroclorotiazidă 160/12,5 mg (76%), comparativ cu placebo (29%) şi monoterapiile respective, adică hidroclorotiazidă 12,5 mg (41%), hidroclorotiazidă 25 mg (54%) şi valsartan 160 mg (59%).

Într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, cu comparator activ, efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială care nu este controlată suficient cu tratamentul cu valsartan 320 mg, au fost observate reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice fie în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg), fie în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg), comparativ cu administrarea de valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).
De asemenea, diferența în scăderile TA între dozele de 320/25 mg şi 320/12,5 mg a atins o semnificație statistică. În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 320/25 mg (75%) şi 320/12,5 mg (69%), comparativ cu administrarea de valsartan 320 mg (53%).

Într-un studiu clinic factorial dublu orb, randomizat, controlat placebo, de comparare a diferitelor combinații de doze de valsartan/hidroclorotiazidă față de componentele individuale respective, s-au observat reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) şi 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) comparativ cu placebo (7,0/5,9 mmHg) şi cu administrarea în monoterapiile respective, adică hidroclorotiazidă 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hidroclorotiazidă 25 mg (14,5/10,8 mmHg) şi valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 320/25 mg (85%) şi 320/12,5 mg (83%), comparativ cu placebo (45%) şi monoterapiile respective, adică hidroclorotiazidă 12,5 mg (60%), hidroclorotiazidă 25 mg (66%) şi valsartan 320 mg (69%).

Într-un studiu clinic dublu orb, randomizat, cu comparator activ, efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială care nu este controlată suficient cu tratamentul cu valsartan 320 mg, au fost observate reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice fie în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg), fie în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg), comparativ cu administrarea de valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).
De asemenea, diferența în scăderile TA între dozele de 320/25 mg şi 320/12,5 mg a atins o semnificație statistică. În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 320/25 mg (75%) şi 320/12,5 mg (69%), comparativ cu administrarea de valsartan 320 mg (53%).

Într-un studiu clinic factorial dublu orb, randomizat, controlat placebo, de comparare a diferitelor combinații de doze de valsartan/hidroclorotiazidă față de componentele individuale respective, s-au observat reduceri semnificativ mai mari ale mediei TA sistolice/diastolice în cazul administrării combinației de valsartan/hidroclorotiazidă 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) şi 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) comparativ cu placebo (7,0/5,9 mmHg) şi cu administrarea în monoterapiile respective, adică hidroclorotiazidă 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hidroclorotiazidă 25 mg (14,5/10,8 mmHg) şi valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). În plus, un procent semnificativ mai mare de pacienți au răspuns (TA diastolică <90 mmHg sau reducerea ≥10 mmHg) la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă 320/25 mg (85%) şi 320/12,5 mg (83%), comparativ cu placebo (45%) şi monoterapiile respective, adică hidroclorotiazidă 12,5 mg (60%), hidroclorotiazidă 25 mg (66%) şi valsartan 320 mg (69%).

În studiile clinice controlate efectuate cu valsartan + hidroclorotiazidă au apărut scăderi dependente de doză ale concentrației plasmatice a potasiului. Scăderea concentrației plasmatice a potasiului a apărut mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat hidroclorotiazidă 25 mg, comparativ cu doza indicată de hidroclorotiazidă de 12,5 mg. În studii clinice controlate efectuate cu valsartan/hidroclorotiazidă, efectul hidroclorotiazidei de scădere a potasemiei a fost atenuat de efectul valsartanului de economisire a potasiului.

Efectele benefice asupra mortalității şi morbidității cardiovasculare ale valsartanului în combinație cu hidroclorotiazida nu sunt cunoscute în prezent.
Studiile epidemiologice au evidențiat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă scade riscul mortalității şi morbidității cardiovasculare.

Valsartan
Valsartanul este un antagonist activ şi specific, pe cale orală, al receptorului angiotensinei II (Ang II). Acesta acționează selectiv asupra subtipului de receptori AT_1 care sunt responsabili de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Creşterea concentrației plasmatice de Ang II ca urmare a blocării receptorilor AT_1 de către valsartan, poate stimula receptorul AT_2 neblocat, ceea ce pare să contrabalanseze efectul la nivelul receptorului AT_1. Valsartan nu exercită nicio activitate de agonist parțial la nivelul receptorului AT_1 şi are mult mai mare afinitate (de aproximativ 20000 de ori) pentru receptorul AT_1 decât pentru receptorul AT_2. Valsartanul nu este cunoscut a se lega sau a bloca alți receptori hormonali sau alte canale ionice cunoscute ca fiind importante în reglarea cardiovasculară.

Valsartanul nu inhibă ECA, cunoscută şi sub numele de kininaza II, care transformă Ang I în Ang II şi degradează bradikinina. Deoarece nu există niciun efect asupra ECA şi nici de potențare a bradikininei sau a substanței P, antagoniştii angiotensinei II sunt puțin probabil a fi asociați cu tuse. În studiile clinice în care valsartan a fost comparat cu un inhibitor ECA, incidența tusei uscate a fost semnificativ mai mică ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu valsartan decât la cei tratați cu un inhibitor ECA (2,6% față de 7,9%). Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu antecedente de tuse seacă la terapia cu inhibitor ECA, 19,5% dintre subiecții la care s-a administrat valsartan şi 19,0% dintre cei la care s-a administrat un diuretic tiazidic au prezentat tuse, comparativ cu 68,5% dintre subiecții tratați cu un inhibitor ECA ($p < 0,05$).

Administrarea de valsartan la pacienți cu hipertensiune arterială duce la scăderea tensiunii arteriale fără a afecta frecvența cardiacă. La cei mai mulți din pacienți, după administrarea unei singure doze orale, debutul activității antihipertensive are loc în decurs de 2 ore, iar reducerea maximă a tensiunii arteriale se atinge în decurs de 4-6 ore. Efectul antihipertensiv persistă peste 24 de ore de la administrare. În timpul administrării de doze repetate, reducerea maximă a tensiunii arteriale cu orice doză este, în general, atinsă în decurs de 2-4 săptămâni şi este menținută în timpul tratamentului de lungă durată. În combinație cu hidroclorotiazida, se obține o reducere suplimentară a tensiunii arteriale.

Întreruperea bruscă a valsartan nu a fost asociată cu fenomenul de rebound al hipertensiunii arteriale sau cu alte evenimente clinice adverse.
La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 şi microalbuminurie, valsartanul s-a dovedit a reduce eliminarea urinară a albuminei. Studiul MARVAL (RMAVAL) (reducerea microalbuminuriei cu Valsartan) a evaluat reducerea eliminării urinare de albumină (EUA) cu tratamentul cu valsartan (80-160 mg/o dată pe zi) comparativ cu tratamentul cu amlodipină (5-10 mg/o dată pe zi), la 332 de pacienți cu diabet de tip 2 (vârsta medie: 58 ani; 265 bărbați), cu microalbuminurie (valsartan: 58 micrograme/min; amlodipină: 55,4 micrograme/min), tensiunea arterială normală sau hipertensiunea arterială şi cu funcția renală păstrată (creatinina sanguină <120 μmol/l). La 24 săptămâni, EUA a fost redusă (p <0,001) cu 42% (-24,2 micrograme/min; IÎ: 95%: -40,4 până la -19,1) cu tratamentul cu valsartan şi cu aproximativ 3% (-1,7 micrograme/min; IÎ 95%: -5,6 până la 14,9), cu tratamentul cu amlodipină, în pofida ratelor similare de reducere a tensiunii arteriale la ambele grupuri. Studiul reducerii proteinuriei cu Diovan (DROP) a examinat eficacitatea valsartanului în reducerea EUA la 391de pacienți hipertensivi (TA = 150/88 mmHg), cu diabet zaharat de tip 2, albuminurie (medie = 102 micrograme/min; 20-700 micrograme/min) şi cu funcția renală păstrată (media creatininei serice = 80 μmol/l). Pacienții au fost randomizați pentru una dintre cele 3 doze de valsartan (160, 320 şi 640 mg/od) şi au fost tratați timp de 30 de săptămâni. Scopul acestui studiu a fost de a determina doza optimă de valsartan pentru reducerea EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2. La 30 săptămâni, procentul modificării EUA s-a redus semnificativ cu 36% față de valorile inițiale cu valsartan 160 mg (IÎ 95%: 22 - 47%), şi cu 44% cu valsartan 320 mg (IÎ 95%: 31 - 54%). Acesta a dus la concluzia că 160-320 mg de valsartan a determinat reduceri importante din punct de vedere clinic ale EUA la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2.

Hidroclorotiazida
Zona de acțiune a diureticelor tiazidice este, în principal, în tubul contort distal al nefronului. S-a demonstrat că există un receptor de mare afinitate în cortexul renal ca loc de legare principal pentru acțiunea diureticelor tiazidice, precum şi pentru inhibarea transportului NaCl în tubul contort distal. Modul de acțiune al tiazidelor este prin inhibarea mecanismului simport de transport al grupelor ionice, Na^+/Cl^-, probabil prin competiția pentru situsul Cl^-, astfel afectând mecanismele electrolitice de reabsorbție: în mod direct cresc eliminarea de sodiu şi clor într-o proporție aproximativ egală, şi indirect, prin această acțiune diuretică scad volumul plasmatic, cu creşterea consecutivă a activității reninei plasmatice, secreția de aldosteron şi pierderea urinară de potasiu, precum şi o scădere a concentrațiilor plasmatice ale potasiului. Legatura renină-aldosteron este mediată de angiotensină II, deci odată cu administrarea de valsartan scăderea concentrației plasmatice a potasiului este mai puțin pronunțată decât cea observată în monoterapia cu hidroclorotiazidă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valsartan/hidroclorotiazida
Disponibilitatea sistemică a hidroclorotiazidei este redusă cu aproximativ 30% atunci când este administrată concomitent cu valsartan. Cinetica valsartanului nu este afectată semnificativ de administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă. Acestă interacțiune care a fost observată nu are niciun impact asupra combinației de valsartan şi hidroclorotiazidă, astfel că studii clinice controlate au arătat în mod clar un efect antihipertensiv mai mare decât cel obținut fie cu fiecare substanța activă administrată în monoterapie, fie cu placebo.

Valsartan
Absorbție

După administrarea orală de valsartan în monoterapie, concentrații plasmatice maxime ale valsartanului sunt atinse în 2-4 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este de 23%. Alimentele scad expunerea (după cum s-a măsurat prin ASC) la valsartan cu aproximativ 40%, iar concentrația plasmatică maximă (C_{max}) cu aproximativ 50%, deşi la aproximativ 8 ore după administrarea dozei de valsartan, concentrațiile plasmatice sunt similare, pentru grupurile la care s-a administrat cu alimente şi pentru grupurile la care s-a administrat în condiții de repaus alimentar. Această reducere a ASC nu este, totuşi, din punct de vedere clinic, însoțită de o reducere semnificativă a efectului terapeutic, si prin urmare valsartanul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție
Volumul de distribuție la starea de echilibru pentru valsartan, după administrarea intravenoasă, este de aproximativ 17 litri, ceea ce indică faptul că valsartanul nu se distribuie în țesuturi in mod extensiv. Valsartan se leagă de proteinele plasmatice în procent mare (94-97%), în principal, de albumină serică.

Metabolizare
Valsartanul nu este metabolizat în proporție mare, astfel că doar aproximativ 20% din doză se regăseşte sub formă de metaboliți. Au fost identificate concentrații plasmatice scăzute ale unui metabolit hidroxilat (mai puțin de 10% din ASC pentru valsartan). Acest metabolit este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Eliminare
Valsartanul se caracterizează printr-o cinetică multiexponențială a metabolizării ($t_{½\alpha}$ <1 oră şi $t_{½\beta}$ aproximativ 9 ore). Valsartanul este, în principal, eliminat prin materiile fecale (aproximativ 83% din doză) şi prin urină (aproximativ 13% din doză), în principal ca medicament nemodificat. În urma administrării intravenoase, clearance-ul plasmatic al valsartanului este de aproximativ 2 l/h, iar clearance-ul renal este de 0,62 l/h (aproximativ 30% din clearance-ul total). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al valsartanului este de 6 ore.

Hidroclorotiazida
Absorbție
Absorbția hidroclorotiazidei, după o doză administrată oral, este rapidă (t_{max} aproximativ 2 ore), cu caracteristici similare de absorbție pentru ambele forme farmaceutice, suspensie şi comprimat. Biodisponibilitatea absolută a hidroclorotiazidei este de 60-80%, după administrarea orală. Administrarea cu alimente a fost raportată fie că a măreşte fie că micşorează disponibilitatea sistemică a hidroclorotiazidei, comparativ cu starea în care nu s-au administrat alimente. Amploarea acestor efecte este mică şi are o importanță clinică minimă. Creşterea ASC medie este liniară şi proporțională cu doza, în intervalul terapeutic. Nu există nici o modificare în cinetica hidroclorotiazidei la administrarea de doze repetate, şi acumularea este minimă atunci când administrarea este de o dată pe zi.

Distribuție
Cinetica distribuției şi a excreției, în general, a fost descrisă prin intermediul unei funcții bi-exponențiale de metabolizare. Volumul aparent de distribuție este de 4-8 l/kg. Hidroclorotiazida circulantă se leagă de proteinele plasmatice (40-70%), în principal, de albumină serică. De asemenea, hidroclorotiazida se acumulează în eritrocite, la valori, de aproximativ 1,8 ori față de valoarea plasmatică.

Eliminare
Pentru hidroclorotiazida >95% din doza absorbită se elimină prin urină ca un compus nemodificat. Clearance-ul renal este compus din filtrare pasivă şi secreție activă la nivelul tubilor renali. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 6-15 h.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
La unii subiecți vârstnici a fost observată o expunerea sistemică mai mare la valsartan, comparativ cu subiecții tineri; dar cu toate acestea, acest lucru nu s-a dovedit a avea o semnificație clinică.

Date limitate sugerează că *clearance*-ul sistemic al hidroclorotiazidei este redus atât la subiecţii vârstnici sănătoşi cât şi la cei hipertensivi, comparativ cu tinerii voluntari sănătoşi.

Insuficienţă renală
La doza recomandată de Diovan Comp nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu un *clearance* al creatininei de 30-70 ml/min.

La pacienţii cu insuficienţă renală severă (*clearance*-ul creatininei <30 ml/min) şi la pacienţii supuşi dializei, nu sunt disponibile date pentru Diovan Comp. Valsartan se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice şi nu se elimină prin hemodializă, în timp ce *clearance*-ul hidroclorotiazidei se va realiza prin dializă.

Clearance-ul renal al hidroclorotiazidei este compus din filtrare pasivă şi secreţie activă în tubul renal. Aşa cum este de aşteptat pentru un compus care se elimină aproape în totalitate prin intermediul rinichilor, funcţia renală are un efect marcat asupra cineticii hidroclorotiazidei (vezi pct. 4.3).

Insuficienţă hepatică
Într-un studiu farmacocinetic la pacienţi cu disfuncţie hepatică uşoară (n = 6) până la moderată (n = 5), expunerea la valsartan a crescut de aproximativ 2 ori comparativ cu voluntarii sănătoşi. Nu există date disponibile cu privire la utilizarea valsartanului la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă (vezi pct. 4.3). Boala hepatică nu afectează în mod semnificativ farmacocinetica hidroclorotiazidei.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Toxicitatea potenţială a combinaţiei valsartan - hidroclorotiazidă după administrarea orală a fost investigată la şobolani şi marmote în studii cu durată de până la şase luni. Nu a reieşit nici o constatare care să excludă utilizarea în doze terapeutice la om.

Modificările produse de această combinaţie în studiile de toxicitate cronică sunt, cel mai probabil, determinate de componenta valsartan. Organul ţintă din punct de vedere toxicologic a fost rinichiul, reacţia fiind mult mai marcantă la marmotă decât de şobolan. Această combinaţie a condus la afectare renală (nefropatie cu bazofilie tubulară, creşterea valorilor plasmatice ale ureei, creatininei şi potasiului, creşterea volumului de urină şi a electroliţilor urinari la administrarea de valsartan 30 mg/kg şi zi + hidroclorotiazidă 9 mg/kg şi zi, la şobolani şi 10 + 3 mg/kg şi zi la marmote), probabil prin alterarea hemodinamicii renale. Aceste doze la şobolan reprezintă de 0,9 şi 3,5 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de valsartan şi hidroclorotiazidă pe o baza de mg/m^2. Aceste doze la marmote reprezintă de 0,3 şi 1,2 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de valsartan şi hidroclorotiazidă pe o baza mg/m^2. (Calculele presupun o doză orală de 320 mg valsartan/zi în combinaţie cu 25 mg hidroclorotiazidă/zi, la un pacient de 60 de kg).

Doze mari de valsartan - hidroclorotiazidă produc scăderea indicilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit, de la 100 + 31 mg/kg şi zi la şobolani şi 30 + 9 mg/kg şi zi la marmote). La şobolan, aceste doze reprezintă de 3,0 şi 12 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de valsartan şi hidroclorotiazidă pe o baza de mg/m^2. Aceste doze la marmote reprezintă de 0,9 şi 3,5 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de valsartan şi hidroclorotiazidă pe o baza mg/m^2. (Calculele presupun o doză orală de 320 mg/zi valsartan în combinaţie cu 25 mg/zi, hidroclorotiazidă la un pacient de 60 de kg).

La marmote, s-a observat lezarea mucoasei gastrice (de la 30 + 9 mg/kg şi zi). De asemenea, combinaţia conduce la nivelul rinichiului la hiperplazia arteriolelor aferente (la 600 + 188 mg/kg şi zi la sobolani şi de la 30 + 9 mg/kg şi zi la marmote). Aceste doze la marmote reprezintă de 0,9 şi 3,5 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de valsartan şi hidroclorotiazidă pe o baza mg/m^2. La şobolan, aceste doze sunt de aproximativ 18 şi 73 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de valsartan şi hidroclorotiazidă pe o baza de mg/m^2. (Calculele presupun o doză orală de 320 mg valsartan/zi în combinaţie cu 25 mg hidroclorotiazidă/zi, la un pacient de 60 de kg).

Efectele mentionate mai sus par a fi datorate efectelor farmacologice a dozelor mari de valsartan (blocarea angiotensinei II a indus inhibarea eliberării reninei, cu stimularea celulelor care produc renina) şi apar, de asemenea cu inhibitori ECA. Aceste descoperiri par să nu aibă relevanță pentru utilizarea dozelor terapeutice de valsartan la om.

Combinația valsartan-hidroclorotiazidă nu a fost testată din punct de vedere al mutagenității, al leziunilor cromozomiale sau al carcinogenității deoarece nu există nicio dovadă de interacțiune între cele două substanțe. Cu toate acestea, aceste teste au fost efectuate separat cu valsartan şi hidroclorotiazidă, şi nu s-au observat dovezi de mutagenitate, leziuni cromozomiale sau carcinogenitate.

La şobolani, administrarea de doze toxice materne de valsartan (600 mg/kg şi zi) în ultimele zile de gestație şi alăptare a determinat scăderea supraviețuirii, scăderi în greutate şi întârzierea creşterii (detaşarea pavilionului urechii externe şi deschiderea canalului auricular) puilor (vezi pct. 4.6). La şobolan, aceste doze (600 mg/kg şi zi) sunt de aproximativ 18 ori doza maximă recomandată la om (DMRO) de valsartan şi hidroclorotiazidă pe o bază de mg/m^2. (Calculele presupun o doză orală de 320 mg valsartan/zi, la un pacient de 60 de kg). Constatări similare au fost observate la administrarea de valsartan/hidroclorotiazidă în studiile de dezvoltare embrio-fetale la şobolani şi iepuri (Segmentul II), şi nu au ost dovezi de teratogenitate, însă s-a observat fetotoxicitate asociată cu toxicitate maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[Se va completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[Se va completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[Se va completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[Se va completa la nivel național]

6.5 Natura şi conținutul ambalajului

[Se va completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Se va completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[Se va completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[Se va completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 80 mg/12,5 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 160 mg/12,5 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 160 mg/25 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 320 mg/12,5 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 320 mg/25 mg comprimate filmate
Valsartan/hidroclorotiazidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține valsartan 80 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține valsartan 160 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține valsartan 160 mg şi hidroclorotiazidă 25 mg.
Fiecare comprimat filmat conține valsartan 320 mg şi hidroclorotiazidă 12,5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține valsartan 320 mg şi hidroclorotiazidă 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[Se va completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONȚINUTUL

[Se va completa la nivel national]

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[Se va completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – Se va completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Se va completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[Se va completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[Se va completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[Se va completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 80 mg/12,5 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 160 mg/12,5 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 160 mg/25 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 320 mg/12,5 mg comprimate filmate
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) 320 mg/25 mg comprimate filmate
Valsartan/hidroclorotiazidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – se va completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

[Se va completa la nivel național]

PROSPECT

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) **80 mg/12,5 mg comprimate filmate**
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) **160 mg/12,5 mg comprimate filmate**
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) **160 mg/25 mg comprimate filmate**
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) **320 mg/12,5 mg comprimate filmate**
Diovan Comp şi denumirile comerciale asociate (a se vedea Anexa I) **320 mg/25 mg comprimate filmate**

[A se vedea Anexa I – Se va completa la nivel național]
Valsartan/hidroclorotiazidă

Citiți cu atenție şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Diovan Comp şi pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Diovan Comp
3. Cum să luați Diovan Comp
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Diovan Comp
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE DIOVAN COMP ŞI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Diovan Comp comprimate filmate conține două substanțe active numite valsartan şi hidroclorotiazidă. Ambele substanțe ajută la controlul tensiunii arteriale crescute (hipertensiune arterială).
- **Valsartanul** aparține unei clase de medicamente cunoscute sub numele de "antagonişti ai receptorilor de angiotensină II", care ajută la controlul tensiunii arteriale crescute. Angiotensina II este o substanță din organism care determină îngustarea vaselor de sânge, producând astfel creşterea tensiunii arteriale. Valsartan acționează prin blocarea efectului angiotensinei II. Prin urmare, vasele sanguine se relaxează şi tensiunea arterială scade.
- **Hidroclorotiazida** aparține unui grup de medicamente denumite diuretice tiazidice (cunoscute ca „ medicamente care elimină apa"). Hidroclorotiazida creşte volumul de urină, determinând implicit scăderea tensiunii arteriale.

Diovan Comp este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale, care nu este controlată în mod adecvat prin administrarea uneia dintre aceste substanțe, singură .

Hipertensiunea arterială creşte volumul de muncă al inimii şi al arterelor. Dacă nu este tratată, aceasta poate afecta vasele sanguine din creier, inimă, rinichi, şi poate determina accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă sau insuficiență renală. Hipertensiunea arterială creşte riscul de infarct miocardic. Scăderea tensiunii arteriale la normal reduce riscul de apariție a acestor boli.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI DIOVAN COMP

Nu luați Diovan Comp:
- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la valsartan, hidroclorotiazidă, derivați de sulfonamidă (substanțe înrudite chimic cu hidroclorotiazida) sau la oricare dintre celelalte componente ale Diovan Comp.
- dacă sunteți gravidă **în peste trei luni** (este bine, de asemenea, să evitați administrarea Diovan Comp în primele luni de sarcină, vezi pct. "Sarcina şi alăptarea").
- dacă aveți o boală hepatică **severă**.
- dacă aveți o boală de rinichi **severă**.
- dacă nu puteți urina.
- dacă sunteți tratat prin dializă (rinichi artificial).
- dacă cantitatea de potasiu sau de sodiu din sânge este mai mică decât în mod normal, sau dacă cantitatea de calciu din sânge este mai mare decât în mod normal în pofida tratamentului
- dacă aveți gută.

Dacă oricare din cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, nu luați acest medicament şi discutați cu medicul dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Diovan Comp:
- dacă luați medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenți de sare alimentară care conțin potasiu sau alte medicamente care cresc cantitatea de potasiu din sânge, cum ar fi heparina. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice regulat cantitatea de potasiu din sânge.
- dacă aveți cantități mici de potasiu în sânge.
- dacă aveți diaree sau vărsături severe.
- dacă luați doze mari de medicamente care elimină apa din organism (diuretice).
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă suferiți de o îngustare a arterei renale.
- dacă vi s-a făcut recent un transplant de rinichi.
- dacă suferiți de hiperaldosteronism. Aceasta este o boală în care glandele dumneavoastra suprarenale pot produce prea mult hormon aldosteron. Dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră, utilizarea Diovan Comp nu este recomandată.
- dacă aveți boli hepatice sau renale.
- dacă aveți febră, erupții cutanate şi dureri articulare, care pot fi semne ale lupusului eritematos sistemic (LES, o așa-numită boală autoimună).
- dacă aveți diabet zaharat, gută, cantitate crecută de colesterol sau grăsimi în sânge.
- dacă ați avut reacții alergice la utilizarea altor medicamente care scad tensiunea arterială aparținând acestei clase (antagonişti ai receptorilor de angiotensină II) sau dacă aveți alergie sau astm bronşic.
- acesta ar putea conduce la sensibilitatea sporită a pielii față de soare.

Utilizarea de Diovan Comp la copii şi adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu este recomandată.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteti gravidă (sau ați putea rămâne gravidă). Diovan Comp nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie administrat dacă aveți mai mult de 3 luni de sarcină, deoarece ar putea avea efecte grave asupra copilului dacă este folosit la momentul respectiv (vezi pct. "Sarcina şi alăptarea").

Utilizarea altor medicamente
Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Efectul tratamentului poate fi influențat, dacă Diovan Comp este luat împreună cu anumite medicamente. Este posibil să fie necesar să schimbați doza, să luați alte măsuri de precauție sau, în unele cazuri, să încetați să luați unul dintre medicamente. Acest lucru este valabil în special pentru următoarele medicamente:

- litiu, un medicament utilizat pentru a trata anumite tipuri de boli psihice
- medicamente care afectează sau care pot fi afectate de cantitatea de potasiu din sânge, cum ar fi digoxina, care este un medicament pentru controlul ritmului cardiac, unele medicamente antipsihotice
- medicamente care pot creşte cantitatea de potasiu din sânge, precum suplimente de potasiu, substituienți de sare alimentară care conțin potasiu, medicamente care economisesc potasiul, heparină
- medicamente care pot reduce cantitatea de potasiu din sânge, precum corticosteroizi, unele laxative)
- diuretice (medicamente care elimină apa din organism), medicamente pentru tratamentul gutei, cum ar fi alopurinolul, vitamina D şi suplimente de calciu, medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat (antidiabetice orale sau insulină)
- alte medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, cum ar fi blocantele beta-adrenergice sau metildopa, sau medicamente care Ingustează vasele dumneavoastră sanguine sau care stimulează inima, cum ar fi noradrenalina sau adrenalina
- medicamente care cresc cantitatea de zahăr din sânge, cum ar fi diazoxid
- medicamente pentru tratarea cancerului, cum ar fi metotrexat sau ciclofosfamidă
- medicamente pentru tratamentul durerilor
- medicamente pentru tratamentul artritei
- medicamente relaxante musculare, cum ar fi tubocurarina
- medicamente anticolinergice, cum ar fi atropina sau biperidenul
- amantadina (un medicament utilizat pentru prevenirea gripei)
- colestiramina şi colestipolul (medicamente utilizate pentru a trata cantitatea mare de grăsimi din sânge)
- ciclosporina, un medicament utilizat în transplantul de organe pentru a evita respingerea organului transplantat
- unele antibiotice (tetracicline), anestezice şi sedative
- carbamazepina, un medicament utilizat pentru tratarea bolilor convulsive

Utilizarea Diovan Comp cu alimente şi lichide
Puteți lua Diovan Comp cu sau fără alimente.
Evitați consumul de alcool etilic înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră. Alcoolul etilic poate accentua scăderea tensiunii arteriale şi/sau poate creşte riscul de a vă simți mai ameţit sau de a avea senzaţie de leşin.

Sarcina şi alăptarea
Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

- **Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteti gravidă (sau ați putea deveni gravidă)**

Medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să nu mai luați Diovan Comp înainte să rămâneți gravidă sau de îndată ce ştiți că sunteti gravidă; de asemenea, vă va sfătui să luați un alt medicament în loc de Diovan Comp. Diovan Comp nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat atunci când sunteti gravidă în mai mult de 3 luni, deoarece ar putea avea efecte grave asupra copilului dacă este utilizat după a treia lună de sarcină.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați**

Diovan Comp nu este recomandat pentru mamele care alăptează, iar medicul dumneavoastră vă poate alege un alt tratament dacă doriți să alăptati, mai ales dacă copilul este nou-născut sau a fost născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Înainte de a conduce un vehicul, de a utiliza unelte sau maşini sau înainte de a efectua alte activități care necesită concentrare, asigurați-vă că ştiți cum vă afectează Diovan Comp. Similar multor altor

medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, Diovan Comp poate să producă ocazional amețeli şi să afecteze capacitatea de concentrare.

Informații importante privind unele componente ale Diovan Comp
[Se va completa la nivel național]

3. CUM SĂ LUAȚI DIOVAN COMP

Luați întotdeauna Diovan Comp exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Acest lucru vă va ajuta să obțineți cele mai bune rezultate şi să reduceți riscul de reacții adverse. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adeseori, persoanele care au hipertensiune arterială nu observă nici un semn al acestei probleme. Mulți pacienți se pot simți aproape normal. Din acest motiv, este cu atât mai important să mergeți la consulturile medicale programate, chiar dacă vă simțiți bine.

Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate de Diovan Comp să luați. În funcție de cum veți răspunde la tratament, medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză mai mare sau mai mică.

- Doza uzuală de Diovan Comp este de un comprimat pe zi.
- Nu schimbați doza sau nu întrerupeți administrarea de comprimate fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră.
- Medicamentul trebuie luat la aceeaşi oră în fiecare zi, de obicei dimineața.
- Puteți să luați Diovan Comp cu sau fără alimente.
- Înghițiți un comprimat cu o cantitate suficientă de apă.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Diovan Comp
Dacă aveți amețeli severe şi/sau leşin, întindeți-vă şi contactați imediat medicul dumneavoastră.
Dacă ați luat accidental prea multe comprimate, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Diovan Comp
Dacă uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă se apropie timpul pentru următoarea doză, nu mai luați doza pe care ați uitat-o.
Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Diovan Comp
Întreruperea definitivă a tratamentului cu Diovan Comp vă poate agrava hipertensiunea arterială. Nu încetați să vă luați medicamentul, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Diovan poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții adverse pot apărea cu anumite frecvențe, care sunt definite după cum urmează:
- foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000
- rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
- cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Unele reacţii adverse pot fi grave şi necesită asistenţă medicală imediată:

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi simptome de edem angioneurotic, cum sunt:
- umflarea feţei, limbii sau gâtului
- dificultăţi de înghiţire
- urticarie şi dificultăţi de respiraţie

Alte reacţii adverse includ:

Mai puţin frecvente
- tuse
- scăderea tensiunii arteriale
- senzaţie de leşin
- deshidratare (cu simptome de sete, senzaţie de uscăciune a gurii şi limbii, scăderea frecvenţei de urinare, urină de culoare închisă, piele uscată)
- dureri musculare
- oboseală
- senzaţie de amorţeli sau furnicături
- vedere încețoşată
- zgomote (de exemplu ţiuituri, pocnituri) în urechi

Foarte rare
- ameţeli
- diaree
- dureri articulare

Cu frecvenţă necunoscută
- dificultăţi de respiraţie
- scăderea severă a volumului de urină
- scăderea cantităţii de sodiu din sânge (uneori cu greaţă, oboseală, stare de confuzie, stare generală de rău, convulsii)
- scăderea cantităţii de potasiu din sânge (uneori cu slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm cardiac anormal)
- scăderea numărului de celule albe din sânge (cu simptome cum ar fi febră, infecţii ale pielii, durere în gât sau ulcere la nivelul gurii determinate de infecţii, slăbiciune)
- creşterea cantităţii de bilirubină din sânge (care în cazuri severe poate determina îngălbenirea pielii şi a albului ochilor)
- creşterea cantităţii de uree şi creatinină din sânge (care pot indica funcţie anormală a rinichilor)
- creşterea cantităţii de acid uric din sânge (care, în cazuri severe, poate determina gută)
- sincopa (leşin)

Reacţii adverse raportate la valsartan sau hidroclorotiazidă administrate separat, dar care nu au fost observate la tratamentul cu Diovan Comp:

<u>Valsartan</u>

Mai puţin frecvente
- senzaţie de vertij
- dureri abdominale

Cu frecvenţă necunoscută
- erupţie cutanată cu sau fără senzaţie de mâncărime a pielii, împreună cu o parte din următoarele semne sau simptome: febră, dureri articulare, dureri musculare, umflarea ganglionilor limfatici şi/sau simptome asemănătoare gripei

- erupţii cutanate, puncte roşii-purpurii, febră, senzaţie de mâncărime a pielii (simptome de inflamaţie a vaselor de sânge)
- scăderea numărului de trombocite (uneori cu sângerare sau vânătăi neobişnuite)
- creşterea cantităţii de potasiu din sânge (uneori cu spasme musculare, ritm cardiac anormal)
- reacţii alergice (cu simptome cum ar fi erupţii cutanate, senzaţie de mâncărime a pielii, urticarie, dificultăţi de respiraţie sau înghiţire, ameţeli)
- umflarea în special a feţei şi gâtului; erupţii cutanate, mâncărimi
- creşterea valorilor testelor funcţiei hepatice
- scăderea cantităţii de hemoglobină şi a procentului de celule roşii din sânge (ambele, în cazuri severe, pot produce anemie)
- insuficienţă renală

Hidroclorotiazidă

Frecvente
- erupţii cutanate cu senzaţie de mâncărime a pielii şi alte tipuri de erupţii cutanate
- scăderea poftei de mâncare
- greaţă şi vărsături de intensitate mică
- senzaţie de slăbiciune, stare de leşin la ridicarea în picioare
- impotenţă

Rare
- umflături ale pielii şi formarea de băşici pe piele (datorită creşterii sensibilităţii la soare)
- constipaţie, disconfort la nivelul stomacului sau intestinului, tulburări hepatice (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor)
- bătăi cardiace neregulate
- dureri de cap
- tulburări de somn
- dispoziţie tristă (depresie)
- scăderea numărului de trombocite (uneori cu sângerare sau vânătăi pe piele)

Foarte rare
- inflamarea vaselor de sânge, cu simptome, cum ar fi erupţii cutanate, puncte roşii-purpurii, febră
- senzaţie de mâncărime a pielii sau piele roşie
- formarea de băşici pe buze, la nivelul ochilor sau gurii
- descuamarea pielii
- febră
- erupţii cutanate faciale asociate cu dureri articulare
- tulburări musculare
- febră (lupus eritematos cutanat)
- dureri severe în partea superioară a stomacului; absenţa sau scăderea numărului diferitelor celule sanguine
- diferite reacţii alergice severe
- dificultăţi de respiraţie
- infecţii pulmonare; dispnee

Dacă vreuna dintre reacţiile adverse devine gravă sau dacă observaţi orice reacţie adversă nemenţionată în acest prospect, vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ DIOVAN COMP

- A nu se lăsa la îndemâna şi vederea copiilor.

- Nu utilizați Diovan Comp după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- [Condiții de depozitare-Se va completa la nivel național.]
- Nu utilizați Diovan Comp dacă observați că ambalajul a fost deteriorat sau prezintă semne de deschidere.
- Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Diovan Comp

[Se va completa la nivel național]

Cum arată Diovan Comp şi conținutul ambalajului

[Se va completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață şi producătorul

[A se vedea Anexa I - Se va completa la nivel național]

Acest medicament este autorizat în statele membre ale AEE, în conformitate cu următoarele nume:

[Se va completa la nivel național]

Acest prospect a fost aprobat în: {LUNA/ANUL}

[Se va completa la nivel național]