

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK V LIEKU
(LIEKACH), SPÔSOB(Y) PODÁVANIA, DRŽITEĽ (DRŽITELIA) ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rakúsko	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorotiazid	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorotiazid	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Belgicko	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydrochlorotiazid	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Bulharsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Cyprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Cyprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Cyprus	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Česká republika	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Česká republika	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Česká republika	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Estónsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Estónsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Estónsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Estónsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Estónsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Fínsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Francúzsko	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francúzsko	valsartan + hydrochlorotiazid	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Francúzsko	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francúzsko	valsartan + hydrochlorotiazid	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Francúzsko	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francúzsko	valsartan + hydrochlorotiazid	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nemecko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Dalзад (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Dalзад (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Dalзад (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Dalзад (160+25) mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Grécko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Dalзад (320+25) mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Maďarsko	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Kopenhagen Ø	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Írsko	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorotiazid	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorotiazid	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorotiazid	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorotiazid	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorotiazid	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Taliansko	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydrochlorotiazid	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Lotyšsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Lotyšsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Lotyšsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Lotyšsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Lotyšsko	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Luxembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Holandsko	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Holandsko	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Holandsko	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Holandsko	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Holandsko	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nórsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nórsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nórsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nórsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Nórsko	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Poľsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Poľsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Poľsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Poľsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Poľsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan	80/12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimate filmate	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimate filmate	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Rumunsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimate filmate	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Prague Česká republika	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Španielsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + hydrochlorotiazid	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

<u>Členský štát EU/EEA</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>INN</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Švédsko	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydrochlorotiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmom obalené tablety	perorálny
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	valsartan + hydrochlorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmom obalené tablety	perorálny

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU DIOVAN A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Liek Diovan Comp obsahuje valsartan a hydrochlórtiazid. Valsartan je perorálne účinný blokátor receptora pre angiotenzín II (ARB) a hydrochlórtiazid je diuretikum. Táto kombinácia je užitočná u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný valsartanom samotným.

Výbor CHMP v informácii o lieku Diovan zistil niekoľko oblastí nesúlady.

Časť 4.1 – Terapeutické indikácie (pozri prílohu III pre schválené terapeutické indikácie)

„Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých“

Údaje z 2 faktoriálnych a 6 klinických skúšok v III. fáze, zahŕňajúcich pacientov, ktorí nereagovali na liečbu, preukázali, že valsartan podávaný v kombinácii s hydrochlórtiazidom je účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou bez akýchkoľvek výhrad týkajúcich sa bezpečnosti a tolerovateľnosti. Účinnosť valsartanu/hydrochlórtiazidu sa zachovala dlhodobo (1 – 3 roky), pričom sa nepozorovali žiadne významné nežiaduce udalosti v porovnaní s krátkodobou liečbou. Kombinácia valsartanu/hydrochlórtiazidu bola väčšinou dobre tolerovaná a profily nežiaducich udalostí a nežiaducich liekových reakcií zodpovedali farmaceutickej triede. Profil bezpečnosti zložiek je tiež dobre známy. Výbor CHMP teda v súlade s nedávno ukončeným postupom pre liek Cozaar Comp odporučil, aby sa v tejto indikácii tzv. antagonista angiotenzínu-II zmenil na valsartan.

Výbor CHMP prijal toto znenie:

„Liek Diovan Comp, kombinácia s pevnou dávkou, je indikovaný u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný samotným valsartanom alebo samotným hydrochlórtiazidom.“

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Výbor CHMP v tejto časti zistil niekoľko oblastí nezhody.

Prvá oblasť nezhody sa týka návrhu prispôbiť dávkovanie pre vyššie dávkové sily so zdôraznením toho, že priama zmena liečby by sa mala uskutočniť len u tých pacientov, ktorí užívajú samotný valsartan. Údaje z dvoch faktoriálnych skúšok a usmernenie o klinickom výskume liekov na liečbu hypertenzie podporujú priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu 160/25 mg alebo 320/12,5 – 25 mg u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný buď samotným valsartanom, alebo samotným hydrochlórtiazidom.

Keďže výbor CHMP považoval odôvodnenie podpory tohto návrhu na prechod z monoterapie hydrochlórtiazidom na kombinovanú liečbu obsahujúcu 160 alebo 320 mg valsartanu za nedostatočné, za vhodnejšiu považoval postupnú titráciu dávky.

Druhý problém, ktorý bol uvedený v zozname nevyriešených otázok, sa týkal postupnej titrácie.

Keďže u určitého percenta pacientov by sa mohla dosiahnuť kontrola krvného tlaku zvýšením len jednej zo zložiek a zohľadňujúc pri tom otázku bezpečnosti, pokiaľ ide o nežiaduce liekové reakcie umožňujúce titráciu dávky s obidvomi zložkami, výbor CHMP odporučil titráciu len jednej zložky v rovnakom čase.

Výbor CHMP prijal nasledujúce znenie:

„Odporúčaná dávka lieku Diovan Comp X mg/Y mg je jedna filmom obalená tableta raz denne. Odporúča sa titrácia dávky s jednotlivými zložkami. V každom prípade by mala nasledovať titrácia jednotlivých zložiek na ďalšiu dávku, aby sa znížilo riziko hypotenzie a ďalších nežiaducich udalostí. Keď je to klinicky vhodné, u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný valsartanom alebo hydrochlórtiazidom samotným, sa môže zvážiť priama zmena z monoterapie na fixnú kombináciu za predpokladu, že sa uskutoční odporúčaná postupná titrácia dávky s jednotlivými zložkami.“

Po začatí liečby sa má vyhodnotiť klinická odpoveď na liek Diovan Comp, a ak krvný tlak stále nie je pod kontrolou, dávka sa môže zvýšiť tak, že sa zvýši jedna zo zložiek na maximálnu dávku lieku Diovan Comp 320 mg/25 mg.“

Tretia diskutovaná otázka sa týkala toho, že súčasný súhrn charakteristických vlastností lieku podľa postupu vzájomného uznávania obmedzuje použitie valsartanu/hydrochlórtiazidu 160/25 a 320/25 mg na pacientov, ktorých priemerný pokojový diastolický krvný tlak je ≥ 100 mmHg. Ale podľa Európskych usmernení pre liečbu hypertenzie (Mancia a kol., Eur Heart J 2007;28(12):1462-536) to už nie je zaručené. Tiež treba brať do úvahy celkový priaznivý profil pomeru prínosu a rizík valsartanu/hydrochlórtiazidu 160/25 a 320/25 mg.

Výbor CHMP pri posudzovaní možného odstránenia súčasného obmedzenia vyhodnotil údaje o účinnosti a bezpečnosti z analýz podskupín u pacientov s východiskovým priemerným pokojovým diastolickým krvným tlakom < 100 mmHg a MSDBP ≥ 100 mmHg. Výbor CHMP poznamenal, že účinok liečby u pacientov s vyšším východiskovým krvným tlakom bol väčší a dospel k záveru, že obmedzenie použitia valsartanu/hydrochlórtiazidu 160/25 a 320/25 mg na pacientov so závažne zvýšeným krvným tlakom už nie je zaručené.

Štvrtá otázka sa týkala času maximálneho účinku. Výbor CHMP súhlasil s tým, že v štúdiách zahŕňajúcich pacientov, ktorí od 4. do 8. týždňa nereagovali na liečbu využívajúcu všetky sily, sa pozorovalo väčšie zníženie systolického aj diastolického krvného tlaku v porovnaní s faktoriálnymi štúdiami.

Klinické údaje však dokazujú, že antihypertenzívny účinok všetkých dávok valsartanu/hydrochlórtiazidu v podstate pretrváva 2 týždne a maximálny účinok pretrváva 4 týždne.

Na podporu tohto dôkazu boli predložené dve štúdie: štúdie kontrolované placebom a skúšky zahŕňajúce pacientov, ktorí nereagovali na valsartan samotný.

Výbor CHMP schválil na záver nasledujúce znenie: *"Antihypertenzívny účinok v podstate pretrváva 2 týždne. Maximálny účinok sa u väčšiny pacientov pozoroval 4 týždne. V prípade niektorých pacientov však môže byť potrebná liečba trvajúca 4 – 8 týždňov. To treba vziať do úvahy pri titracii dávky."*

Pokiaľ ide o najvyššiu dávku, výbor CHMP schválil nasledujúce znenie:

„Ak sa pri užívaní lieku Diovan Comp 320 mg/25 mg po 8 týždňoch nepozoruje výrazný ďalší účinok, je potrebné zvážiť liečbu ďalším alebo alternatívnym antihypertenzívnym liekom (pozri časť 5.1)“.

Pokiaľ ide o *narušenú funkciu pečene*, väčšina valsartanu sa vylúči žľou prostredníctvom klirensu pečene, najmä vo forme nezmeneného lieku. Uvedomujúc si, že sa valsartan nemá podávať pacientom so závažne narušenou funkciou pečene, s biliárnou cirhózou a cholestázou, výbor CHMP odporučil začleniť krížové odkazy do častí 4.3, 4.4 a 5.2.

Časť 4.3 - Kontraindikácie

V kontraindikáciách sa zistili významné odlišnosti.

Nasledujúce kontraindikácie neboli uvedené vo všetkých členských štátoch :

- *pečeňová encefalopatia*
- *obštrukcia žlčových ciest*
- *dna*
- *Addisonova choroba*

Tieto kontraindikácie boli v revidovanej informácii o lieku vypustené, pretože výbor CHMP zistil dostatočné odôvodnenia a súhlasil s vylúčením týchto štyroch kontraindikácií.

Čo sa týka použitia lieku Diovan Comp počas gravidity a laktácie, výbor CHMP sa rozhodol vypustiť v revidovanom súhrne charakteristických vlastností lieku laktáciu ako kontraindikáciu.

Antagonisti AIIIR (receptora pre angiotenzín II) by nemali byť kontraindikované počas dojčenia. Hoci sa hydrochlórtiazid vylučuje do materského mlieka, nezaručuje to kontraindikáciu.

Časť 4.4 - Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Čo sa týka pacientov s vyčerpaným sodíkom a/alebo objemom, výbor CHMP súhlasil s vypustením poslednej vety tohto odseku, berúc do úvahy, že to boli poznatky z učebnice: *„Varovné príznaky nerovnováhy tekutín alebo elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj,*

svalové bolesti alebo kŕče, svalová slabosť, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy, napríklad nevoľnosť alebo vracanie.”

Výbor CHMP odporučil do tejto časti vložiť „fotocitlivosť v dôsledku hydrochlórtiazidu” s krížovým odkazom na časť 4.8 a osobitné upozornenie na vyšetrenie funkcie prištítnych teliesok. Osobitné upozornenie pre športovcov sa malo vypustiť, pretože výbor CHMP usúdil, že lieky sa nemajú užívať na športové účely.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Podľa odporúčania výboru CHMP bola začlenená interakcia s valsartanom a interakcia s hydrochlórtiazidom. Bol tiež vypustený odsek týkajúci sa interakcie s tetracyklínom. Pokiaľ ide o súbežné používanie alkoholu počas podávania lieku Diovan Comp, diskutovalo sa o výroku *môže sa vyskytnúť zhoršenie ortostatickej hypotenzie*.

Výbor CHMP uvažoval o uvedení textu o transportných proteínoch podieľajúcich sa na prijíme a vylučovaní valsartanu a hydrochlórtiazidu v tejto časti. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh v súlade s výsledkom konania pre liek Diovan odôvodnil, prečo do súhrnu charakteristických vlastností lieku Dioval Comp v časti 4.5 nezahrnul informácie o úlohe transportných proteínov.

Výbor CHMP súhlasil s tým, aby bola v harmonizovanej informácii o lieku uvedená interakcia lieku Diovan Comp s: metformínom a kontrastnými látkami obsahujúcimi jódy.

Časť 4.6 – Gravidita a laktácia

Harmonizované znenie týkajúce sa gravidity pre celú triedu antagonistov receptora pre angiotenzín II (AIIRA) bolo zavedené v októbri 2007 (odporúčania pracovnej skupiny agentúry EMEA pre dohľad nad liekmi o používaní inhibítorov ACE a AIIRA počas gravidity). Časť 4.6 bola zavedená na základe komentárov QRD o lieku Diovan a o texte označenia triedy, ktorý sa týka použitia AIIRA počas gravidity.

Výbor CHMP v záujme čitateľnosti zrevidoval túto časť a schválil začlenenie informácií o tiazide.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Výbor CHMP schválil začlenenie nežiaducej liekovej reakcie *zlyhávanie obličiek*, ako je uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku Diovan. Začlenenie *synkopy* do časti 4.8 je tiež odôvodnené. Výbor CHMP v súlade s usmernením o súhrne charakteristických vlastností lieku zaradil synkopu ako nežiaducu liekovú reakciu podľa frekvencie do kategórie „neznáma“.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- dôvodom konania bola harmonizácia súhrnov charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácie pre používateľov,

- súhrny charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh, boli vyhodnotené na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

Výbor CHMP odporučil úpravu povolenia na uvedenie lieku na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III pre liek Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg/25 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg/25 mg filmom obalené tablety

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
Každá tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
Každá tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.
Každá tableta obsahuje 320 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
Každá tableta obsahuje 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

[Má byť vyplnené národne]

3. LIEKOVÁ FORMA

[Má byť vyplnené národne]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Diovan Comp ako fixná kombinácia je indikovaný u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou valsartanom alebo hydrochlorotiazidom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Diovanu Comp X mg/Y mg je jedna filmom obalená tableta raz denne. Odporúča sa titrácia dávok jednotlivých zložiek. V každom prípade sa má dodržať titrácia jednotlivých zložiek nahor k najbližšej dávke, aby sa znížilo riziko hypotenzie a iných nežiaducich udalostí.

Ak je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne znížený monoterapiou valsartanom alebo hydrochlorotiazidom za predpokladu, že sa dodržiava odporúčané poradie titrácie dávok jednotlivých zložiek.

Klinická odpoveď na Diovan Comp sa má hodnotiť po začiatku liečby a ak sa krvný tlak neupraví, dávka sa môže zvýšiť zvyšovaním ktorejkoľvek zo zložiek až na maximálnu dávku Diovanu Comp 320 mg/25 mg.

Antihypertenzný účinok sa v zásade dosiahne do 2 týždňov.

U väčšiny pacientov sa maximálne účinky pozorujú do 4 týždňov. U niektorých pacientov však môže byť potrebných 4-8 týždňov liečby. Počas titrácie dávok sa to má vziať do úvahy.

Ak sa po 8 týždňoch liečby Diovanom Comp 320 mg/25 mg nepozoruje žiadny významný ďalší účinok, má sa uvažovať o liečbe ďalším alebo iným antihypertenzívom (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Diovan Comp sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla a má sa podávať s vodou.

Osobitné populácie

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min) sa nevyžaduje úprava dávkovania. Pre hydrochlorotiazidovú zložku je Diovan Comp kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy dávka valsartanu nemá prekročiť 80 mg (pozri časť 4.4). Diovan Comp je kontraindikovaný u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov úprava dávky nie je potrebná.

Pediatrickí pacienti

Diovan Comp sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na valsartan, hydrochlorotiazid, iné liečivá odvodené od sulfónamidov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Druhý a tretí trimester gravidity (časť 4.4 a 4.6).
- Ťažké poškodenie funkcie pečene, biliárna cirhóza a cholestáza.
- Ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min), anúria.
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zmeny sérových elektrolytov

Valsartan

Súčasné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.) sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

Hydrochlorotiazid

Pri liečbe tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlorotiazidu sa zaznamenala hypokaliémia.

Odporúča sa časté monitorovanie draslíka v sére.

Liečba tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlorotiazidu sa spája s hyponatriémiou a hypochloremickou alkalózou. Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu. Tiazidové diuretiká znižujú vylučovanie vápnika. Môže to spôsobiť hyperkalcémiu.

Tak ako u každého pacienta, ktorý dostáva diuretickú liečbu, vo vhodných intervaloch sa majú pravidelne stanovovať elektrolyty v sére.

Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

U pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu, sa majú sledovať klinické príznaky nerovnováhy tekutín alebo elektrolytov.

U pacientov so závažnou depléciou sodíka a/alebo objemu, napríklad u takých, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík, sa môže po začatí liečby Diovanom Comp v zriedkavých prípadoch vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Deplécia sodíka a/alebo objemu sa musí upraviť pred začiatkom liečby Diovanom Comp, napríklad znížením dávky diuretika.

Pacienti so závažným chronickým zlyhávaním srdca alebo inými ochoreniami so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacientov s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca), liečba inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín bola spojená s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym zlyhaním obličiek. Použitie Diovanu Comp u pacientov s ťažkým chronickým zlyhávaním srdca sa nehodnotilo.

Preto nemožno vylúčiť, že pre inhibíciu systému renín-angiotenzín-aldosterón aj použitie Diovanu Comp sa môže spájať s poruchou funkcie obličiek. Diovan Comp sa nemá používať u týchto pacientov.

Stenóza renálnej artérie

Diovan Comp sa nemá používať na liečbu hypertenzie u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo so stenózou artérie solitárnej obličky, pretože hladina močoviny v krvi a kreatinínu v sére sa u týchto pacientov môže zvýšiť.

Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení Diovanom Comp, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatnosť sa vyžaduje u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou (HOCM).

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek s klírensom kreatinínu ≥ 30 ml/min sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 4.2). Pri použití Diovanu Comp u pacientov s poškodením funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére.

Transplantácia obličky

V súčasnosti nie sú skúsenosti s bezpečným použitím Diovanu Comp u pacientov, ktorým nedávno transplantovali obličku.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene bez cholestázy sa Diovan Comp má používať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu, triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie hladín vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o základnom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítých teliesok.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Všeobecné upozornenia

Opatrnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivosti na hydrochlorotiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie spojené s valsartanom aj hydrochlorotiazidom

Súčasné použitie sa neodporúča

Lítium

Počas súčasného podávania s inhibítormi ACE a tiazidom vrátane hydrochlorotiazidu sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Kvôli nedostatku skúseností so súčasným použitím valsartanu a lítia sa táto kombinácia neodporúča. Ak sa preukáže, že táto kombinácia je potrebná, odporúča sa starostlivé sledovanie hladín lítia v sére.

Súčasné použitie vyžadujúce opatrnosť

Iné antihypertenzíva

Diovan Comp môže zvyšovať účinky iných liekov s antihypertenznými vlastnosťami (napr. ACEI, betablokátorov, blokátorov kalciových kanálov).

Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)

Je možná znížená odpoveď na presorické amíny, ale nie natoľko, aby sa vylúčilo ich použitie.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, kyseliny acetylsalicylovej >3 g/deň), a neselektívne NSAID

NSAID môžu oslabiť antihypertenzný účinok antagonistov angiotenzínu II aj hydrochlorotiazidu, ak sa podávajú súčasne. Okrem toho súčasné použitie Diovanu Comp a NSAID môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek a zvýšeniu draslíka v sére. Preto sa odporúča sledovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.

Interakcie spojené s valsartanom

Súčasné použitie sa neodporúča

Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady soli s obsahom draslíka a iné látky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka

Ak sa liek, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, považuje za potrebný v kombinácii s valsartanom, odporúča sa sledovanie hladín draslíka v plazme.

Žiadna interakcia

V liekových interakčných štúdiách s valsartanom sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie s valsartanom alebo s niektorou z nasledujúcich látok: cimetidín, warfarín, furosemid, digoxín, atenolol, indometacín, hydrochlorotiazid, amlodipín, glibenklamid.

Digoxín a indometacín môžu interagovať s hydrochlorotiazidovou zložkou Diovanu Comp (pozri interakcie spojené s hydrochlorotiazidom).

Interakcie spojené s hydrochlorotiazidom

Súčasné použitie vyžadujúce opatrnosť

Lieky spojené s úbytkom draslíka a hypokaliémiou (napr. kaliuretické diuretiká, kortikosteroidy, laxatíva, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, penicilín G, kyselina salicylová a deriváty)

Ak sa tieto lieky majú predpísať s kombináciou hydrochlorotiazidu a valsartanu, odporúča sa sledovať hladinu draslíka v plazme. Tieto lieky môžu potenciovat' účinok hydrochlorotiazidu na draslík v sére (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes

- Antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid)
- Antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlórpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, ketanserín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín i.v.)

Vzhľadom na riziko hypokaliémie sa hydrochlorotiazid má podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes.

Digitálisové glykozidy

Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako neželané účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom.

Soli vápnika a vitamín D

Podávanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlorotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovat' zvýšenie vápnika v sére.

Antidiabetiká (perorálne lieky a inzulín)

Liečba tiazidom môže ovplyvniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávky antidiabetika.

Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlorotiazidu.

Betablokátory a diazoxid

Súčasné užívanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlorotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlorotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.

Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfínpyrazón a alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlorotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Anticholinergiká (napr. atropín, biperidén)

Biologická dostupnosť diuretik tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami, zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka.

Amantadín

Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Cholestyramínové a kolestipolové živice

Absorpcia tiazidových diuretik vrátane hydrochlorotiazidu je zhoršená v prítomnosti aniónových iónomeničových živíc.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosfamid, metotrexát)

Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami a potenciovat' ich myelosupresívne účinky.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín)

Tiazidy vrátane hydrochlorotiazidu potencujú účinok derivátov kurare.

Cyklosporín

Súčasná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.

Alkohol, anestetiká a sedatíva

Môže sa vyskytnúť potenciovanie ortostatickej hypotenzie.

Metildopa

Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie u pacientov, ktorí dostávali súčasnú liečbu metyldopou a hydrochlorotiazidom.

Karbamazepín

U pacientov, ktorí dostávajú hydrochlorotiazid súčasne s karbamazepínom, môže vzniknúť hyponatriémia. Takých pacientov je preto potrebné informovať o možnosti hyponatriemických reakcií a je potrebné ich náležite sledovať.

Kontrastné látky obsahujúce jód

V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovanej látky. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Valsartan

Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neposkytli jednoznačné závery, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri inhibítoroch receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká pre túto skupinu liekov môžu existovať. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (zníženie funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri aj časť 5.3). Ak dôjde k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre hypotenziu (pozri aj časť 4.3 a 4.4).

Hydrochlorotiazid

S použitím hydrochlorotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlorotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlorotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Laktácia

Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu počas dojčenia. Hydrochlorotiazid sa vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa použitie Diovanu Comp počas dojčenia neodporúča. Vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie stanovenými bezpečnostnými profilmi počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Diovanu Comp na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaniach a laboratórne nálezy vyskytujúce sa častejšie pri valsartane s hydrochlorotiazidom ako pri placebe a individuálne postmarketingové hlásenia sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytujú pri každej zložke lieku podávanej osobitne, ale ktoré sa nepozorovali v klinických skúšaniach, sa môžu vyskytnúť počas liečby valsartanom/hydrochlorotiazidom.

Nežiaduce liekové reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Frekvencia nežiaducich reakcií pri valsartane/hydrochlorotiazide

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté	Dehydratácia
-------------	--------------

Poruchy nervového systému

Veľmi zriedkavé	Závraty
Menej časté	Parestézia
Neznáme	Synkopa

Poruchy oka

Menej časté	Neostré videnie
-------------	-----------------

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté	Tinnitus
-------------	----------

Poruchy ciev

Menej časté	Hypotenzia
-------------	------------

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté	Kašeľ
Neznáme	Plúcny edém nekardiogénneho pôvodu

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi zriedkavé	Hnačka
-----------------	--------

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté	Myalgia
Veľmi zriedkavé	Artralgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme	Zhoršená funkcia obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Neznáme	Zvýšená kyselina močová v sére, zvýšený bilirubín a kreatinín v sére, hypokaliémia, hyponatriémia, zvýšenie močovinového dusíka v krvi, neutropénia

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej z jednotlivých zložiek môžu byť aj potenciálnymi nežiaducimi účinkami Diovanu Comp, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaniach alebo v období po uvedení na trh.

Tabuľka 2. Frekvencia nežiaducich reakcií pri valsartane

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu, trombocytopenia
---------	---

Poruchy imunitného systému

Neznáme	Iné reakcie z precitlivenosti/alergické reakcie, vrátane sérovej choroby
---------	--

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme	Zvýšenie draslíka v sére
---------	--------------------------

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté	Vertigo
-------------	---------

Poruchy ciev

Neznáme	Vaskulitída
---------	-------------

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté	Bolesť brucha
-------------	---------------

Poruchy pečene a žľových ciest

Neznáme	Zvýšenie hodnôt funkcie pečene
---------	--------------------------------

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme	Angioedém, exantém, svrbenie
---------	------------------------------

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme	Zlyhanie obličiek
---------	-------------------

Tabuľka 3. Frekvencia nežiaducich reakcií pri hydrochlorotiazide

Hydrochlorotiazid sa vo veľkom rozsahu predpisoval po mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, ako sú dávky podávané v Diovanu Comp. U pacientov liečených monoterapiou tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlorotiazidu boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé	Trombocytopenia niekedy s purpurou
Veľmi zriedkavé	Agranulocytóza, leukopénia, hemolytická anémia, útlm kostnej drene

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé	Reakcie z precitlivenosti
-----------------	---------------------------

Psychické poruchy

Zriedkavé	Depresia, poruchy spánku
-----------	--------------------------

Poruchy nervového systému

Zriedkavé	Bolesť hlavy
-----------	--------------

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé	Srdcové arytmie
-----------	-----------------

Poruchy ciev

Časté	Posturálna hypotenzia
-------	-----------------------

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé

Ťažkosti s dýchaním vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté

Strata chuti do jedenia, slabá nauzea a vracanie

Zriedkavé

Zápcha, nepríjemné pocity v žalúdku a črevách

Veľmi zriedkavé

Pankreatitída

Poruchy pečene a žľazových ciest

Zriedkavé

Intrahepatálna cholestáza alebo žltacka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté

Urtikária a iné formy exantému

Zriedkavé

Fotosenzibilizácia

Veľmi zriedkavé

Nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza, kožné reakcie podobné lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté

Impotencia

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie valsartanom môže mať za následok výraznú hypotenziu, ktorá môže viesť k poruchám vedomia, obehovému kolapsu a/alebo šoku. Okrem toho sa následkom predávkovania hydrochlorotiazidovou zložkou môžu objaviť aj nasledujúce príznaky a prejavy: nauzea, somnolencia, hypovolémia a porucha elektrolytov spojená so srdcovými arytmiami a svalovými kŕčmi.

Liečba

Terapeutické opatrenia závisia od času použitia a typu a závažnosti symptómov, pričom prvoradý význam má stabilizovanie stavu cirkulácie.

Ak vznikne hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a urýchlene sa mu majú doplniť tekutiny a soli.

Valsartan sa nedá odstrániť hemodialýzou pre silnú väzbu na plazmu, zatiaľ čo odstránenie hydrochlorotiazidu sa dosiahne dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, valsartan a diuretiká; ATC kód: C09D A03.

Valsartan/hydrochlorotiazid

V dvojito slepom, randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým hydrochlorotiazidom 12,5 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) v porovnaní s hydrochlorotiazidom 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) a hydrochlorotiazidom 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 80/12,5 mg (60%) v porovnaní s hydrochlorotiazidom 12,5 mg (25%) a hydrochlorotiazidom 25 mg (27%).

V dvojito slepom, randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým valsartanom 80 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 80/12,5 mg

(9,8/8,2 mmHg) v porovnaní s valsartanom 80 mg (3,9/5,1 mmHg) a valsartanom 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 80/12,5 mg (51%) v porovnaní s valsartanom 80 mg (36%) a valsartanom 160 mg (37%).

V dvojito slepom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlorotiazidu s ich príslušnými zložkami sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) v porovnaní s placebom (1,9/4,1 mmHg) a hydrochlorotiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) aj valsartanom 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 80/12,5 mg (64%) v porovnaní s placebom (29%) a hydrochlorotiazidom (41%).

V dvojito slepom, randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým hydrochlorotiazidom 12,5 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) v porovnaní s hydrochlorotiazidom 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (TK <140/90 mmHg alebo zníženie STK ≥ 20 mmHg alebo zníženie DTK ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 160/12,5 mg (50%) v porovnaní s hydrochlorotiazidom 25 mg (25%).

V dvojito slepom, randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým valsartanom 160 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) aj valsartan/hydrochlorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v porovnaní s valsartanom 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdiel v znížení TK medzi dávkami 160/25 mg a 160/12,5 mg dosiahol tiež štatistickú významnosť. Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 160/25 mg (68%) a 160/12,5 mg (62%) v porovnaní s valsartanom 160 mg (49%).

V dvojito slepom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlorotiazidu s ich príslušnými zložkami sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) v porovnaní s placebom (1,9/4,1 mmHg) a príslušnými monoterapiami, t.j. hydrochlorotiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazidom 25 mg (12,7/9,3 mmHg) a valsartanom 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 160/25 mg (81%) a valsartan/hydrochlorotiazid 160/12,5 mg (76%) v porovnaní s placebom (29%) a príslušnými monoterapiami, t.j. hydrochlorotiazidom 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazidom 25 mg (54%) a valsartanom 160 mg (59%).

V dvojito slepom, randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým hydrochlorotiazidom 12,5 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) v porovnaní s hydrochlorotiazidom 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (TK <140/90 mmHg alebo zníženie STK ≥ 20 mmHg alebo zníženie DTK ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 160/12,5 mg (50%) v porovnaní s hydrochlorotiazidom 25 mg (25%).

V dvojito slepom, randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým valsartanom 160 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) aj valsartan/hydrochlorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v porovnaní

s valsartanom 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdiel v znížení TK medzi dávkami 160/25 mg a 160/12,5 mg dosiahol tiež štatistickú významnosť. Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 160/25 mg (68%) a 160/12,5 mg (62%) v porovnaní s valsartanom 160 mg (49%).

V dvojito slepom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlorotiazidu s ich príslušnými zložkami sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) v porovnaní s placebom (1,9/4,1 mmHg) a príslušnými monoterapiami, t.j. hydrochlorotiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorotiazidom 25 mg (12,7/9,3 mmHg) a valsartanom 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 160/25 mg (81%) a valsartan/hydrochlorotiazid 160/12,5 mg (76%) v porovnaní s placebom (29%) a príslušnými monoterapiami, t.j. hydrochlorotiazidom 12,5 mg (41%), hydrochlorotiazidom 25 mg (54%) a valsartanom 160 mg (59%).

V dvojito slepom, randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým valsartanom 320 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) aj valsartanu/hydrochlorotiazidu 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v porovnaní s valsartanom 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Rozdiel v znížení systolického TK medzi dávkami 320/25 mg a 320/12,5 mg dosiahol tiež štatistickú významnosť. Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 320/25 mg (75%) a 320/12,5 mg (69%) v porovnaní s valsartanom 320 mg (53%).

V dvojito slepom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlorotiazidu s ich príslušnými zložkami sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) a 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) v porovnaní s placebom (7,0/5,9 mmHg) a príslušnými monoterapiami, t.j. hydrochlorotiazidom 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazidom 25 mg (14,5/10,8 mmHg) a valsartanom 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 320/25 mg (85%) a 320/12,5 mg (83%) v porovnaní s placebom (45%) a príslušnými monoterapiami, t.j. hydrochlorotiazidom 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazidom 25 mg (66%) a valsartanom 320 mg (69%).

V dvojito slepom, randomizovanom skúšaní kontrolovanom účinnou látkou u pacientov s krvným tlakom nedostatočne zníženým valsartanom 320 mg sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) aj valsartanu/hydrochlorotiazidu 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v porovnaní s valsartanom 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Rozdiel v znížení systolického TK medzi dávkami 320/25 mg a 320/12,5 mg dosiahol tiež štatistickú významnosť. Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 320/25 mg (75%) a 320/12,5 mg (69%) v porovnaní s valsartanom 320 mg (53%).

V dvojito slepom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní s faktoriálovým usporiadaním porovnávajúcom rôzne kombinácie dávok valsartanu/hydrochlorotiazidu s ich príslušnými zložkami sa pozorovalo významne väčšie priemerné zníženie systolického/diastolického TK pri kombinácii valsartanu/hydrochlorotiazidu 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) a 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) v porovnaní s placebom (7,0/5,9 mmHg) a príslušnými monoterapiami, t.j. hydrochlorotiazidom 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydrochlorotiazidom 25 mg (14,5/10,8 mmHg) a valsartanom 320 mg

(13,7/11,3 mmHg). Navyše významne vyšší percentuálny podiel pacientov reagoval (diastolický TK <90 mmHg alebo zníženie ≥ 10 mmHg) na valsartan/hydrochlorotiazid 320/25 mg (85%) a 320/12,5 mg (83%) v porovnaní s placebom (45%) a príslušnými monoterapiami, t.j. hydrochlorotiazidom 12,5 mg (60%), hydrochlorotiazidom 25 mg (66%) a valsartanom 320 mg (69%).

V kontrolovaných klinických štúdiách s valsartanom + hydrochlorotiazidom sa vyskytol pokles draslíka v sére závislý od dávky. Zníženie draslíka v sére sa vyskytovalo častejšie u pacientov, ktorí dostávali 25 mg hydrochlorotiazidu, než u tých, ktorí dostávali 12,5 mg hydrochlorotiazidu. V kontrolovaných klinických skúšaní s valsartanom/hydrochlorotiazidom bolo zníženie hladiny draslíka vyvolané hydrochlorotiazidom zmiernené šetrením draslíka účinkom valsartanu.

V súčasnosti nie sú známe priaznivé účinky valsartanu v kombinácii s hydrochlorotiazidom na kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej mortality a morbidity.

Valsartan

Valsartan je perorálne účinný a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II (Ang II). Pôsobí selektívne na podtyp receptora AT₁, ktorý zodpovedá za známe účinky angiotenzínu II. Zvýšené plazmatické hladiny Ang II po blokáde receptora AT₁ valsartanom môžu stimulovať neblokovaný receptor AT₂, čo zjavne vyvažuje účinok receptora AT₁. Valsartan nemá žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na receptore AT₁ a má mnohonásobne (asi 20 000-krát) väčšiu afinitu k receptoru AT₁ ako k receptoru AT₂. O valsartane nie je známe, že by sa viazal alebo blokoval iné receptory hormónov alebo iónové kanály, o ktorých sa vie, že sú významné v kardiovaskulárnej regulácii.

Valsartan neinhibuje ACE, známy tiež ako kinináza II, ktorý premieňa Ang I na Ang II a rozkladá bradykinín. Keďže neexistuje žiadny účinok na ACE a žiadne potenciovanie bradykinínu ani substancie P, je nepravdepodobné, že by antagonizy angiotenzínu II boli spojené s kašľom.

V klinických skúšaní porovnávajúcich valsartan s inhibítorom ACE bola incidencia suchého kašľa významne ($P < 0,05$) nižšia u pacientov liečených valsartanom ako u tých, ktorí sa liečili inhibítorom ACE (2,6% oproti 7,9%). V klinickom skúšaní s pacientmi s anamnézou suchého kašľa počas liečby inhibítorom ACE malo kašeľ 19,5% zúčastnených pacientov liečených valsartanom a 19,0% pacientov liečených tiazidovým diuretikom v porovnaní so 68,5% pacientov liečených inhibítorom ACE ($P < 0,05$).

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou spôsobí zníženie krvného tlaku bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie. U väčšiny pacientov po jednorazovom podaní perorálnej dávky nastupuje antihypertenzný účinok v priebehu 2 hodín a maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne počas 4-6 hodín. Antihypertenzný účinok pretrváva viac ako 24 hodín po podaní dávky. Počas opakovaného podávania sa maximálne zníženie krvného tlaku akoukoľvek dávkou všeobecne dosahuje do 2-4 týždňov a udržiava sa počas dlhodobej liečby. V kombinácii s hydrochlorotiazidom sa dosahuje významné ďalšie zníženie krvného tlaku.

Náhle vysadenie valsartanu nebolo spojené s nárazovou hypertenziou, ani ďalšími nežiaducimi klinickými udalosťami.

U pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 a mikroalbuminúriou sa preukázalo, že valsartan znižoval vylučovanie albumínu močom. Štúdia MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) hodnotila znižovanie vylučovania albumínu močom (UAE) valsartanom (80-160 mg/raz denne) oproti amlodipínu (5-10 mg/raz denne) u 332 pacientov s diabetom typu 2 (priemerný vek: 58 rokov; 265 mužov) s mikroalbuminúriou (valsartan: 58 µg/min; amlodipín: 55,4 µg/min), normálnym alebo vysokým krvným tlakom a zachovanou funkciou obličiek (kreatinín v krvi <120 µmol/l). Po 24 týždňoch sa UAE znížilo ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 až -19,1) pri valsartane a asi o 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 až 14,9) pri amlodipíne, napriek podobnej miere zníženia krvného tlaku v oboch skupinách. Štúdia zníženia proteinúrie Diovanom (Diovan Reduction of Proteinuria (DROP)) ďalej skúmala účinnosť valsartanu pri znížení UAE u

391 pacientov s hypertenziou (TK = 150/88 mmHg), s diabetom typu 2, albuminúriou (priemer = 102 µg/min; 20-700 µg/min) a zachovanou funkciou obličiek (priemerný kreatinín v sére = 80 µmol/l). Pacienti boli randomizovaní na jednu z 3 dávok valsartanu (160, 320 a 640 mg/raz denne) a liečení 30 týždňov. Cieľom štúdie bolo stanovenie optimálnej dávky valsartanu na zníženie UAE u pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2. Po 30 týždňoch bola percentuálna zmena UAE oproti východiskovej hodnote významne znížená o 36% pri 160 mg valsartanu (95% CI: 22 až 47%), a o 44% pri 320 mg valsartanu (95% CI: 31 až 54%). Záverom štúdie bolo, že 160-320 mg valsartanu u pacientov s hypertenziou a s diabetom typu 2 vyvolalo klinicky významné zníženie UAE.

Hydrochlorotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je primárne v distálnom stočenom tubule obličiek. Ukázalo sa, že v kôre obličiek sa vyskytuje vysokoafinitný receptor ako primárne väzbové miesto pre pôsobenie tiazidových diuretik a inhibíciu transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Tiazidy účinkujú prostredníctvom inhibície symportéra Na⁺Cl⁻, možno kompetíciou o miesto Cl⁻, čím ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a strát draslíka močom, aj znížením draslíka v sére. Spojenie renínu a aldosterónu je sprostredkované angiotenzínom II, takže pri súčasnom podávaní valsartanu je pokles draslíka v sére menej výrazný, než je pokles pozorovaný pri monoterapii hydrochlorotiazidom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan/hydrochlorotiazid

Systémová dostupnosť hydrochlorotiazidu je pri súčasnom podaní s valsartanom znížená asi o 30%. Kinetika valsartanu nie je výrazne ovplyvnená súčasným podávaním hydrochlorotiazidu. Táto pozorovaná interakcia nemá žiadny dopad na kombinované použitie valsartanu a hydrochlorotiazidu, pretože kontrolované klinické skúšania ukázali jasný antihypertenzný účinok, a to väčší, ako účinok dosiahnutý pri podávaní každého liečiva samotného alebo pri podávaní placebo.

Valsartan

Absorpcia

Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa maximálne koncentrácie valsartanu v plazme dosahujú za 2-4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23%. Jedlo znižuje expozíciu (meranú ako AUC) valsartanu asi o 40% a maximálnu koncentráciu v plazme (C_{max}) asi o 50%, hoci asi 8 hodín po podaní sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užili s jedlom a nalačno. Toto zníženie AUC však nesprevádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a valsartan sa preto môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa do tkanív významne nedistribuuje. Vysoký podiel valsartanu sa viaže na bielkoviny séra (94-97%), predovšetkým na sérový albumín.

Biotransformácia

Valsartan vo veľkej miere nepodlieha biotransformácii, keďže asi len 20% dávky sa nájde vo forme metabolitov. V plazme sa identifikoval hydroxymetabolit v nízkych koncentráciách (menej ako 10% AUC valsartanu). Tento metabolit nie je farmakologicky aktívny.

Eliminácia

Valsartan preukazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ okolo 9 h). Valsartan sa eliminuje predovšetkým stolicou (asi 83% dávky) a močom (asi 13% dávky), hlavne ako nezmenený liek. Po intravenóznom podaní je plazmatický klírens valsartanu asi 2 l/h a obličkový klírens je 0,62 l/h (asi 30% celkového klírensu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

Hydrochlorotiazid

Absorpcia

Absorpcia hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je rýchla ($t_{\max}$ približne 2 h) a absorpčné vlastnosti sú podobné pri liekových formách suspenzie aj tabliet. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlorotiazidu po perorálnom podaní je 60-80%. Súčasné podávanie s jedlom podľa hlásení zvyšuje aj znižuje systémovú dostupnosť hydrochlorotiazidu v porovnaní s podávaním nalačno. Tieto účinky sú malé a majú minimálny klinický význam. V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke. Po opakovanom podávaní hydrochlorotiazidu sa kinetika nemení a akumulácia je minimálna, keď sa podáva raz denne.

Distribúcia

Kinetika distribúcie a eliminácie bola všeobecne popísaná biexponenciálnou funkciou rozkladu.

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg.

Cirkulujúci hydrochlorotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), hlavne na sérový albumín.

Hydrochlorotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch v hladine približne 1,8-krát vyššej ako v plazme.

Eliminácia

Pri hydrochlorotiazide sa >95% absorbovanej dávky vylúči ako nezmenená látka močom. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu. Terminálny polčas je 6-15 hodín.

Osobitné populácie pacientov

Starší pacienti

U niektorých starších osôb sa pozorovala o niečo vyššia systémová expozícia valsartanu v porovnaní s mladšími osobami, hoci sa nepreukázal žiadny klinický význam tohto zistenia.

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlorotiazidu je znížený u zdravých aj hypertenzných starších osôb v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu 30-70 ml/min nie je potrebná úprava odporúčaných dávok Diovanu Comp.

Nie sú dostupné žiadne údaje o Diovanu Comp u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) a u pacientov podrobujúcich sa dialýze. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny a preto sa nedá odstrániť dialýzou, zatiaľ čo hydrochlorotiazid sa odstráni dialýzou.

Obličkový klírens hydrochlorotiazidu pozostáva z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu. Funkcia obličiek významne ovplyvňuje kinetiku hydrochlorotiazidu, ako sa dá očakávať pri látke, ktorá sa eliminuje takmer výlučne obličkami (pozri časť 4.3).

Poškodenie funkcie pečene

Vo farmakokinetickej štúdiu u pacientov s ľahkou (n=6) až stredne ťažkou (n=5) poruchou funkcie pečene bola expozícia valsartanu zvýšená približne 2-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití valsartanu u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.3). Ochorenie pečene významne neovplyvňuje farmakokinetiku hydrochlorotiazidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Potenciálna toxicita kombinácie valsartanu a hydrochlorotiazidu po perorálnom podávaní sa skúmala u potkanov a opíc kozmáčov v štúdiách trvajúcich až šesť mesiacov. Nevyskytli sa žiadne nálezy, ktoré by vylučovali použitie terapeutických dávok u človeka.

Zmeny vyvolané kombináciou v štúdiách chronickej toxicity boli najpravdepodobnejšie spôsobené zložkou valsartanu. Toxikologickým cieľovým orgánom boli obličky, pričom reakcia bola výraznejšia

u kozmáčov než u potkanov. Kombinácia viedla k poškodeniu obličiek (nefropatia s tubulárnou bazofiliou, vzostup močoviny v plazme, plazmatického kreatinínu a draslíka v sére, zvýšenie objemu moču a elektrolytov v moči od 30 mg/kg/deň valsartanu + 9 mg/kg/deň hydrochlorotiazidu u potkanov a 10 + 3 mg/kg/deň u kozmáčov), pravdepodobne prostredníctvom zmeny renálnej hemodynamiky. Tieto dávky u potkanov predstavujú 0,9- a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlorotiazidu u ľudí (MRHD) prerátané na mg/m². Tieto dávky u kozmáčov predstavujú 0,3- a 1,2-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlorotiazidu u ľudí (MRHD) prerátané na mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň valsartanu v kombinácii s 25 mg/deň hydrochlorotiazidu a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

Vysoké dávky kombinácie valsartanu a hydrochlorotiazidu spôsobili zníženie ukazovateľov červených krviniek (počet červených krviniek, hemoglobín, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/deň u potkanov a 30 + 9 mg/kg/deň u kozmáčov). Tieto dávky u potkanov predstavujú 3,0- a 12-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlorotiazidu u ľudí (MRHD) prerátané na mg/m². Tieto dávky u kozmáčov predstavujú 0,9- a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlorotiazidu u ľudí (MRHD) prerátané na mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň valsartanu v kombinácii s 25 mg/deň hydrochlorotiazidu a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

U kozmáčov sa pozorovalo poškodenie sliznice žalúdka (od 30 + 9 mg/kg/deň). Kombinácia spôsobila tiež hyperpláziu aferentných arteriol obličiek (pri 600 + 188 mg/kg/deň u potkanov a od 30 + 9 mg/kg/deň u kozmáčov). Tieto dávky u kozmáčov predstavujú 0,9- a 3,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlorotiazidu u ľudí (MRHD) na mg/m². Tieto dávky u potkanov predstavujú 18- a 73-násobok maximálnej odporúčanej dávky valsartanu a hydrochlorotiazidu u ľudí (MRHD) na mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň valsartanu v kombinácii s 25 mg/deň hydrochlorotiazidu a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

Zdá sa, že vyššie uvedené účinky sú spôsobené farmakologickými účinkami vysokých dávok valsartanu (blokáda inhibície uvoľňovania renínu vyvolanej angiotenzínom II, so stimuláciou buniek produkujúcich renín) a vyskytujú sa tiež pri inhibítoroch ACE. Zdá sa, že tieto nálezy nie sú významné pre použitie terapeutických dávok valsartanu u ľudí.

Kombinácia valsartanu a hydrochlorotiazidu nebola testovaná na mutagenitu, poškodenie chromozómov alebo karcinogenitu, pretože nie sú dôkazy o interakcii medzi týmito dvoma látkami. Tieto testy sa však vykonali osobitne s valsartanom a hydrochlorotiazidom a neposkytli žiadny dôkaz mutagenity, poškodenia chromozómov alebo karcinogenity.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m² (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg). Podobné nálezy sa pozorovali pri valsartane/hydrochlorotiazide u potkanov a králikov. V štúdiách embryofetálneho vývoja (Segment II) s valsartanom/hydrochlorotiazidom u potkanov a králikov sa nenašli dôkazy o teratogenite; pozorovala sa však fetotoxicita spojená s toxicitou pre matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[Má byť vyplnené národne]

6.2 Inkompatibility

[Má byť vyplnené národne]

6.3 Čas použiteľnosti

[Má byť vyplnené národne]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Má byť vyplnené národne]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg/25 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg/25 mg filmom obalené tablety
valsartan/hydrochlorotiazid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 160 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.
Každá filmom obalená tableta obsahuje 320 mg valsartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

[Má byť vyplnené národne]

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA
--

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg/25 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg/25 mg filmom obalené tablety
valsartan/hydrochlorotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

[Má byť vyplnené národne]

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 160 mg/25 mg filmom obalené tablety

Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

Diovan Comp a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 320 mg/25 mg filmom obalené tablety

[Pozri Prílohu I – má byť vyplnené národne]

valsartan/hydrochlorotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Diovan Comp a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Diovan Comp
3. Ako užívať Diovan Comp
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Diovan Comp
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE DIOVAN COMP A NA ČO SA POUŽÍVA

Filmom obalené tablety Diovan Comp obsahujú dve liečivá, nazvané valsartan a hydrochlorotiazid. Obe tieto látky pomáhajú upravovať vysoký krvný tlak (hypertenziu).

- **Valsartan** patrí do skupiny liekov označovaných ako “antagonisty receptora angiotenzínu II”, ktoré pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak. Angiotenzín II je látka v tele, ktorá spôsobuje zúženie ciev a tým vyvoláva zvýšenie krvného tlaku. Valsartan bráni účinku angiotenzínu II. Následkom je uvoľnenie ciev a zníženie krvného tlaku.
- **Hydrochlorotiazid** patrí do skupiny liekov nazývaných tiazidové diuretiká (známe aj ako „tablety na odvodnenie“). Hydrochlorotiazid zvyšuje tvorbu moču, čím sa tiež znižuje krvný tlak.

Diovan Comp sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku, ktorý nie je dostatočne znížený iba jednou z týchto látok.

Vysoký krvný tlak zvyšuje pracovnú záťaž srdca a tepien. Ak sa nelieči, môže poškodiť cievy mozgu, srdca a obličiek a môže vyústiť do mŕtvice a zlyhania srdca alebo obličiek. Vysoký krvný tlak zvyšuje riziko srdcového infarktu. Zníženie krvného tlaku na normálne hodnoty znižuje riziko vzniku týchto ochorení.

2. SKÔR AKO UŽIJETE DIOVAN COMP

Neužívajte Diovan Comp

- keď ste alergický (precitlivený) na valsartan, hydrochlorotiazid, deriváty sulfónamidov (látky chemicky príbuzné hydrochlorotiazidu) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Diovanu Comp.

- ak ste **viac ako 3 mesiace tehotná** (je lepšie vyhnúť sa užívaniu Diovanu Comp aj na začiatku tehotenstva – pozri časť o tehotenstve).
- ak máte **závažné** ochorenie pečene.
- ak máte **závažné** ochorenie obličiek.
- ak nemôžete močiť.
- ak Vás liečia pomocou umelej obličky.
- ak máte hladinu draslíka alebo sodíka v krvi nižšiu, než je obvyklé, alebo ak máte hladinu vápnika v krvi napriek liečbe vyššiu, než je obvyklé.
- ak máte dnu.

Ak sa Vás niečo z uvedeného týka, neužite tento liek a porozprávajte sa so svojím lekárom.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Diovanu Comp

- ak užívate lieky šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík alebo iné lieky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi, napríklad heparín. Možno bude potrebné, aby Váš lekár pravidelne kontroloval množstvo draslíka vo Vašej krvi.
- ak máte nízke hladiny draslíka v krvi.
- ak máte hnačku alebo prudko vraciate.
- ak užívate vysoké dávky tabliet na odvodnenie (diuretík).
- ak máte závažné ochorenie srdca.
- ak máte zúženú obličkovú tepnu.
- ak ste nedávno dostali novú obličku.
- ak máte hyperaldosteronizmus. To je ochorenie, pri ktorom nadobličkové žľazy tvoria príliš veľa hormónu aldosterónu. Ak sa Vás to týka, použitie Diovanu Comp sa neodporúča.
- ak máte ochorenie obličiek alebo pečene.
- ak máte horúčku, vyrážky a bolesť kĺbov, čo môžu byť prejavy systémového lupus erythematosus (SLE, takzvaná autoimunitná choroba).
- ak máte cukrovku, dnu, vysokú hladinu cholesterolu alebo tukov v krvi.
- ak ste mali alergické reakcie pri použití iných liekov na zníženie krvného tlaku patriacich do tejto skupiny (antagonisty receptorov angiotenzínu II), alebo máte alergiu alebo astmu.
- môže zvyšovať citlivosť kože na slnko.

Použitie Diovanu Comp u detí a dospievajúcich (mladších ako 18 rokov) sa neodporúča.

Musíte upozorniť svojho lekára, keď si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Diovan Comp sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť o tehotenstve).

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Užívanie Diovanu Comp s niektorými inými liekmi môže ovplyvniť účinok liečby. Možno bude potrebné zmeniť dávku, urobiť iné opatrenia alebo v niektorých prípadoch ukončiť užívanie niektorého z liekov. Platí to najmä pre nasledujúce lieky:

- lítium, liek používaný na liečbu niektorých typov duševných ochorení
- lieky, ktoré ovplyvňujú alebo môžu byť ovplyvnené hladinami draslíka v krvi, napríklad digoxín, liek na úpravu srdcového rytmu, niektoré lieky na liečbu psychóz
- lieky, ktoré môžu zvyšovať množstvo draslíka v krvi, napríklad doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík, heparín
- lieky, ktoré môžu znižovať množstvo draslíka v krvi, napríklad kortikosteroidy, niektoré preháňadlá

- diuretiká (tablety na odvodnenie), lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol, liečebné doplnky vitamínu D a vápnika, lieky na liečbu cukrovky (lieky užívané vnútorne alebo inzulíny)
- iné lieky na znižovanie krvného tlaku, napríklad betablokátory alebo metyldopa, alebo lieky na zúženie krvných ciev alebo podporu činnosti srdca, napríklad noradrenalín alebo adrenalín
- lieky na zvyšovanie hladiny cukru v krvi, napríklad diazoxid
- lieky na liečbu nádorových ochorení, napríklad metotrexát alebo cyklofosfamid
- lieky proti bolesti
- lieky proti zápalu kĺbov
- lieky na uvoľňovanie svalstva, napríklad tubokurarín
- anticholinergiká, napríklad atropín alebo biperidén
- amantadín (liek používaný na prevenciu chrípky)
- cholestyramín a kolestipol (lieky používané na liečbu vysokých hladín tukov v krvi)
- cyklosporín, liek používaný pri transplantácii orgánov na zabránenie odvrhnutia orgánu
- niektoré antibiotiká (tetracyklíny), anestetiká a sedatíva
- karbamazepín, liek používaný na liečbu záchvatov kŕčov

Užívanie Diovanu Comp s jedlom alebo nápojmi

Diovan Comp môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Vyvarujte sa pitia alkoholických nápojov, kým sa neporozprávate so svojím lekárom. Alkohol môže zosilniť pokles krvného tlaku a/alebo zvýšiť riziko závratov alebo mdloby.

Tehotenstvo a dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

- **Musíte upozorniť svojho lekára, keď si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť)**

Lekár Vás zvyčajne požiada, aby ste prestali užívať Diovan Comp ešte pred otehotnením, alebo ihneď, keď budete vedieť, že ste tehotná, a odporučí Vám užívať namiesto Diovanu Comp iný liek. Diovan Comp sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, keď sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.

- **Upozorníte svojho lekára, keď dojčíte alebo začínate dojčiť**

Diovan Comp sa neodporúča pre dojčiace matky a ak chcete dojčiť, lekár Vám môže vybrať iný liek. Platí to najmä vtedy, ak Vaše dieťa je novorodenec, alebo ak sa narodilo predčasne.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Skôr, ako budete viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo vykonávať iné činnosti, ktoré vyžadujú sústredenie, musíte vedieť, aké účinky má na Vás Diovan Comp. Tak ako mnohé iné lieky, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku, aj Diovan Comp môže v zriedkavých prípadoch vyvolať závraty a ovplyvniť sústredenie.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Diovanu Comp

[Má byť vyplnené národne]

3. AKO UŽÍVAŤ DIOVAN COMP

Vždy užívajte Diovan Comp presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Pomôže Vám to dosiahnuť čo najlepšie výsledky a znížiť riziko vedľajších účinkov. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ľudia, ktorí majú vysoký krvný tlak, si často nevšimnú žiadne príznaky tohto ochorenia. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Preto je veľmi dôležité, aby ste chodili k svojmu lekárovi na dohodnuté vyšetrenia, aj keď sa budete cítiť dobre.

Váš lekár Vám presne povie, koľko tabliet Diovanu Comp máte užívať. V závislosti od Vašej odpovede na liečbu Váš lekár môže navrhnúť zvýšenie alebo zníženie dávky.

- Zvyčajná dávka Diovanu Comp je jedna tableta denne.
- Dávku nemeňte, ani neprerušte liečbu bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.
- Liek sa má užívať každý deň v rovnakom čase, obvykle ráno.
- Diovan Comp môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Tabletu zapite pohárom vody.

Ak užijete viac Diovanu Comp, ako máte

Ak sa u Vás vyskytnú silné závraty a/alebo mdloby, ľahnite si a ihneď sa spojte so svojim lekárom.

Ak ste nedopatrením užili príliš veľa tabliet, spojte so svojim lekárom, lekárnikom alebo nemocnicou.

Ak zabudnete užiť Diovan Comp

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak je však už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Diovan Comp

Ukončenie liečby Diovanom Comp môže zhoršiť Váš vysoký krvný tlak. Neprerušte užívanie lieku, kým Vám to neodporučí Váš lekár.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Diovan Comp môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Tieto vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť s určitou častotou, ktorá je určená takto:

- veľmi časté: postihujú viac ako 1 z 10 používateľov
- časté: postihujú 1 až 10 zo 100 používateľov
- menej časté: postihujú 1 až 10 z 1 000 používateľov
- zriedkavé: postihujú 1 až 10 z 10 000 používateľov
- veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 z 10 000 používateľov
- neznáme: častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné a vyžadujú okamžitú liečbu:

Okamžite navštívte svojho lekára, ak sa u Vás objavia príznaky angioedému, napríklad:

- opuch tváre, jazyka alebo hrtana
- ťažkosti pri prehĺtaní
- žihľavka a ťažkosti s dýchaním

Ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté

- kašeľ
- nízky krvný tlak
- slabé závraty
- odvodnenie (príznaky sú smäd, suchosť úst a jazyka, zriedkavé močenie, tmavý moč, suchosť kože)

- bolesť svalov
- únava
- mravčenie alebo strata citlivosti
- neostre videnie
- zvuky (napríklad syčanie, bzučanie) v ušiach

Veľmi zriedkavé

- závraty
- hnačka
- bolesť kĺbov

Neznáme

- ťažkosti s dýchaním
- závažné zníženie tvorby moču
- nízka hladina sodíka v krvi (niekedy spojená s nutkaním na vracanie, únavou, zmätenosťou, celkovou nevoľnosťou, záchvatmi kŕčov)
- nízka hladina draslíka v krvi (niekedy spojená so slabosťou svalov, svalovými kŕčmi, poruchami srdcového rytmu)
- nízka hladina bielych krviniek v krvi (s prejavmi ako horúčka, kožné infekcie, bolesť hrdla alebo vredy v ústach spôsobené infekciami, slabosť)
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi (ktorá v závažných prípadoch môže spôsobovať zožltnutie kože a očí)
- zvýšená hladina močovinového dusíka a kreatinínu v krvi (ktorá môže naznačovať poruchu funkcie obličiek)
- zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi (ktorá v závažných prípadoch môže vyvolať dnu)
- mdloba

Vedľajšie účinky hlásené pri samotnom valsartane alebo hydrochlorotiazide, ktoré sa ale nepozorovali pri Diovine Comp:

Valsartan

Menej časté

- pocit, že sa krúti okolie
- bolesť brucha

Neznáme

- kožné vyrážky so svrbením alebo bez neho, s niektorým z nasledujúcich príznakov alebo prejavov: horúčka, bolesť kĺbov, bolesť svalov, zdurené lymfatické uzliny a/alebo príznaky podobné chrípke
- vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka, svrbenie (príznaky zápalu krvných ciev)
- nízka hladina krvných doštičiek (niekedy s neobvyklým krvácaním alebo podliatinami)
- vysoká hladina draslíka v krvi (niekedy so svalovými kŕčmi, poruchou srdcového rytmu)
- alergické reakcie (s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, závraty)
- opuch, najmä tváre a hrdla; vyrážky; svrbenie
- zvýšenie hodnôt funkcie pečene
- znížená hladina hemoglobínu a znížený percentuálny obsah červených krviniek v krvi (obe môžu v závažných prípadoch vyvolať anémiu)
- zlyhanie obličiek

Hydrochlorotiazid

Časté

- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- znížená chuť do jedenia
- slabé nutkanie na vracanie a vracanie
- slabosť, mdloba pri postavení sa
- impotencia

Zriedkavé

- opuch a pľuzgiere na koži (spôsobené zvýšenou citlivosťou na slnko)
- zápcha, nepríjemné pocity v žalúdku alebo črevách, poruchy pečene (žltá koža alebo oči)
- nepravidelný tep srdca
- bolesť hlavy
- poruchy spánku
- smutná nálada (depresia)
- nízka hladina krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)

Veľmi zriedkavé

- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka
- svrbenie alebo sčervenanie kože
- pľuzgiere na perách, očiach alebo ústach
- odlupovanie kože
- horúčka
- vyrážky na tvári spojené s bolesťou kĺbov
- svalové poruchy
- horúčka (kožný lupus erythematosus)
- silná bolesť v hornej časti brucha; nedostatok alebo nízke hladiny rôznych krviniek
- závažné alergické reakcie
- ťažkosti s dýchaním
- pľúcna infekcia; dýchavičnosť

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ DIOVAN COMP

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Diovan Comp po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
- [Údaje o podmienkach uchovávania – majú byť vyplnené národne]
- Nepoužite balenie Diovanu Comp, ktoré je poškodené alebo nesie známky nedovoleného zaobchádzania.
- Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Diovan Comp obsahuje

[Má byť vyplnené národne]

Ako vyzerá Diovan Comp a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledujúcimi názvami:

[Má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

[Má byť vyplnené národne]