

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMETZ
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Avstrija	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroklorotiazid	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroklorotiazid	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Belgija	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hidroklorotiazid	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Bolgarija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Ciper	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Ciper	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Ciper	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Češka	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Češka	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Češka	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Češka	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Češka	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Češka	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Danska	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Estonija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Estonija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Estonija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Estonija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Estonija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Finska	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francija	valsartan + hidroklorotiazid	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francija	valsartan + hidroklorotiazid	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Francija	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Francija	valsartan + hidroklorotiazid	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nemčija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Dalzad (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Dalzad (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Dalzad (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Dalzad (160+25) mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Grčija	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Dalzad (320+25) mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Madžarska	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Islandija	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irška	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irška	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irška	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irška	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Irska	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroklorotiazid	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroklorotiazid	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroklorotiazid	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroklorotiazid	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroklorotiazid	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Italija	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hidroklorotiazid	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Latvija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Latvija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Latvija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Latvija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Latvija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Nizozemska	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan	80/12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Romunija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimate filmate	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Romunija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimate filmate	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Romunija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimata filmate	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovaška	Novartis s.r.o. Prague Češka	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovaška	Novartis s.r.o. Prague Češka	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovaška	Novartis s.r.o. Prague Češka	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Španija	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + hidroklorotiazid	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Valsartan / Hidroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Valsartan / Hidroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hidroklorotiazid	Valsartan / Hidroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>INN</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	valsartan + hidroklorotiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmsko obložene tablete	peroralna

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA DIOVAN COMP IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Diovan Comp vsebuje valsartan in hidroklorotiazid. Valsartan je zaviralec receptorjev angiotenzina II, ki učinkuje oralno, hidroklorotiazid pa je diuretik. Kombinacija je uporabna pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadostno nadzorovan z monoterapijo z valsartanom. CHMP je obravnaval več poglavij v informacijah o zdravilu Diovan, v katerih je prišlo do neskladij.

Poglavje 4.1. – Terapevtske indikacije (glejte Dodatek III za sprejete terapevtske indikacije)

„Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih“

Podatki iz dveh kliničnih preskušanj III. faze z odzivnimi bolniki in šestih kliničnih preskušanj III. faze z neodzivnimi bolniki dokazujejo, da je valsartan, dan v kombinaciji s hidroklorotiazidom, učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo in da ob tem ni nikakršnih dodatnih zadržkov glede varnosti in prenašanja zdravila. Učinkovitost valsartana/hidroklorotiazida so vzdrževali dolgoročno (1–3 leta) in ob tem, v primerjavi s kratkotrajnim zdravljenjem, niso opazili nikakršnih pomembnih neželenih učinkov. Kombinacijo valsartana/hidroklorotiazida so bolniki na splošno dobro prenašali, profili neželenih učinkov in reakcij na zdravilo pa so bili v skladu s farmacevtskim razredom. Prav tako se lahko upošteva, da je varnostni profil sestavin dobro znan. Za zaključek je CHMP priporočil, da se, v skladu z nedavno zaključenim napotitvenim postopkom za zdravilo Cozaar Comp, za to indikacijo „antagonist angiotenzina II spremeni v „valsartan

CHMP je sprejel sledeče:

„Kombinacija fiksnih odmerkov zdravila Diovan Comp je indicirana pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadostno nadzorovan z monoterapijo z valsartanom ali hidroklorotiazidom.“

Poglavje 4.2 - Odmerjanje in način uporabe

CHMP je v tem poglavju ugotovil več področij neskladja.

Prvo področje neskladja se nanaša na predlog prilagoditve odmerjanja jakosti močnejših odmerkov, s poudarkom na tem, da je neposreden prehod dovoljen le pri bolnikih, ki so na monoterapiji z valsartanom. Podatki iz dveh preskušanj z odzivnimi bolniki in smernic “Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of hypertension” (Smernice o klinični preiskavi zdravil pri zdravljenju hipertenzije) podpirajo neposreden prehod z monoterapije na fiksno kombinacijo 160/25 mg ali 320/12,5–25 mg pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadostno nadzorovan z monoterapijo z valsartanom ali hidroklorotiazidom.

Ker ni videl prave osnove za podporo tega predloga prehoda z monoterapije s hidroklorotiazidom na kombinacijsko zdravljenje s 160 ali 320 mg valsartana, je CHMP dal prednost postopni titraciji odmerka.

Drugo vprašanje, postavljeno na spisek odprtih vprašanj, je bilo glede postopne titracije. Ker delež bolnikov lahko doseže nadzor krvnega tlaka s povečanjem le ene od sestavin in ob upoštevanju vprašanja varnosti, je CHMP, glede na to, da neželeni učinki zdravila dovoljujejo titracijo odmerka z obema sestavinama, priporočil titracijo le ene sestavine naenkrat.

CHMP je sprejel sledeče:

„Priporočen odmerek zdravila Diovan Comp X mg/Y mg je ena filmsko obložena tableta dnevno. Priporoča se titracija odmerka s posameznimi sestavinami. Da se zmanjša tveganje za hipotenzijo in druge neželene učinke, naj se spremlja vsak primer do naslednjega odmerka povečane titracije posameznih sestavin.“

Neposreden prehod z monoterapije na fiksno kombinacijo, če je klinično primeren, lahko pride v poštev pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni zadostno nadzorovan z monoterapijo z valsartanom ali hidroklorotiazidom, ob upoštevanju priporočenega zaporedja titracije odmerka posameznih sestavin.

Po začetku zdravljenja naj se ovrednoti klinični odziv na zdravilo Diovan Comp in če ostane krvni tlak izven nadzora, lahko povečamo odmerke tako, da povečamo eno od sestavin zdravila Diovan Comp do najvišjega odmerka 320 mg/ 25 mg.

V okviru tretjega vprašanja so razpravljali, da trenutni postopek medsebojnega priznavanja povzetka glavnih značilnosti zdravila omejuje uporabo valsartana/hidroklorotiazida 160/25 in 320/25 mg na bolnike, katerih srednji diastolni krvni tlak v sedečem položaju je ≥ 100 mmHg. Vendar pa glede na Evropske smernice zdravljenja hipertenzije (Mancia et al., Eur Heart J 2007;28(12):1462-536) to ni več utemeljeno. Prav tako je treba upoštevati celotno ugodno razmerje med koristmi/tveganji za valsartan/hidroklorotiazid 160/25 in 320/25 mg.

Da bi ovrednotil možno odstranitev trenutne omejitve, je CHMP na podlagi analiz podskupin bolnikov z mejno vrednostjo srednjega diastolnega tlaka v sedečem položaju < 100 mmHg in bolnikom z mejno vrednostjo srednjega diastolnega tlaka v sedečem položaju ≥ 100 mmHg ovrednotil podatke o učinkovitosti in varnosti. CHMP je ob upoštevanju, da so bili učinki zdravljenja pri bolnikih z višjo mejno vrednostjo krvnega tlaka večji, zaključil, da omejitev pri uporabi valsartana/hidroklorotiazida 160/25 in 320/25 mg pri bolnikih z občutno povišanim krvnim tlakom ni več utemeljena.

Četrto vprašanje se je nanašalo na čas največjih učinkov. CHMP se je strinjal, da je bilo v primerjavi s študijami z odzivnimi bolniki v študijah z neodzivnimi bolniki opaženo večje znižanje tako sistolnega kot tudi diastolnega krvnega tlaka za vse jakosti od 4. do 8. tedna.

Vendar pa klinični podatki dokazujejo, da je antihipertenzivni učinek vseh odmerkov valsartana/hidroklorotiazida močno prisoten v dveh tednih in da so največji učinki doseženi v štirih tednih. V podporo tem dokazom sta bili predloženi dve vrsti študij: študije, nadzorovane s placebom in preskušanja z bolniki, ki se niso odzvali na monoterapijo z valsartanom.

Za zaključek je CHMP sprejel sledeče: „*Antihipertenzivni učinek je močno prisoten v dveh tednih. Pri večini bolnikov so največji učinki opazni v štirih tednih. Vendar pa nekateri bolniki utegnejo potrebovati 4–8-tedensko zdravljenje. Pri titraciji odmerka je treba to upoštevati.*

Samo v zvezi z najvišjim odmerkom je CHMP sprejel sledeče:

„*Če po 8 tednih ni opažen pomemben dodatni učinek zdravila Diovan Comp 320 mg/25 mg, je treba razmisliti o uporabi dodatnega ali alternativnega antihipertenzivnega zdravila (glejte poglavje 5.1)*

Kar zadeva okvaro jeter, se večina valsartana izloči preko jeter, v glavnem kot nespremenjeno zdravilo v žolču. CHMP je ob upoštevanju, da se valsartan ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter, biliarno cirozo in holestazo, priporočil vključitev navzkrižnega sklicevanja na poglavja 4.3, 4.4 in 5.2.

Poglavje 4.3 - Kontraindikacije

V kontraindikacijah so bila pomembna razhajanja.

Sledeče kontraindikacije niso bile vključene v vseh državah članicah:

- *jetrna encefalopatija*
- *biliarna obstrukcija*
- *protin*
- *Addisonova bolezen*

Te kontraindikacije so bile izbrisane v popravljenih informacijah o zdravilu, saj je CHMP ugotovil dovolj utemeljitev in se je strinjal glede teh štirih izključitev.

Glede uporabe zdravila Diovan Comp med nosečnostjo in dojenjem je CHMP odločil, da bo izbrisal dojenje kot kontraindikacijo v popravljenem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Antagonisti angiotenzin II receptorjev naj ne bodo kontraindicirani med dojenjem. Čeprav se hidroklorotiazid izloča v materinem mleku, to ne utemeljuje kontraindikacije.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru bolnikov, osiromašenih z natrijem, in/ali volumsko osiromašenih bolnikov se je CHMP strinjal, da se izbriše zadnji stavek tega odstavka, saj je mnenja, da je to osnovno znanje: „*Opozorilni znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov so suha usta, žeja, šibkost, letargija, dremavost, nemir, bolečine v mišicah ali krči, mišična šibkost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in gastrointestinalne motnje kot je slabost ali bruhanje.*”

CHMP je priporočil, da se v to poglavje vključi besedilo „občutljivost na svetlobo pri hidroklorotiazidu” z navzkrižnim sklicevanjem na poglavje 4.8 ter posebno opozorilo glede pregleda delovanja obščitnic. CHMP je dal izbrisati posebno opozorilo za športnike, saj je mnenja, da se zdravila ne smejo uporabljati v športne namene.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V skladu s priporočili CHMP sta bili vključeni medsebojno delovanje z valsartanom in medsebojno delovanje s hidroklorotiazidom. Poleg tega je bil izbrisan odstavek o medsebojnem delovanju s tetraciklinom.

Glede sočasnega uživanja alkohola med uporabo zdravila Diovan Comp so obravnavali stavek *lahko poslabša ortostatsko hipotenzijo*.

CHMP je razpravljal o omembi besedila o transportnih beljakovinah, vključenih v absorbcijo in izločanje valsartana in hidroklorotiazida, v tem poglavju. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izbiro, da ne bo vključil podatkov o vpletenosti transportnih beljakovin v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila Diovan Comp, utemeljil v skladu z izidom napotitvenega postopka za zdravilo Diovan.

CHMP se je strinjal, da se v usklajene podatke o zdravilu vključi medsebojno delovanje zdravila Diovan Comp z: metforminom in jodnimi kontrastnimi sredstvi.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

Usklajeno besedilo glede nosečnosti in skupine antagonistov angiotenzin II receptorjev je bilo predstavljeno oktobra 2007 (Priporočila delovne skupine za farmakovigilanco pri Evropski agenciji za zdravila glede uporabe zaviralcev ACE (encima angiotenzin-konvertaze) in antagonistov angiotenzin II receptorjev med nosečnostjo). Na podlagi pripomb v okviru pregleda dokumentov glede kakovosti o zdravilu Diovan in besedila o oznaki skupine glede uporabe antagonistov angiotenzin II receptorjev med nosečnostjo je bilo vstavljeno poglavje 4.6.

CHMP je v interesu berljivosti pregledal to poglavje in se strinjal glede vključitve podatkov o tiazidu.

Poglavje 4.8 - Neželeni učinki

CHMP se je strinjal glede vključitve *ledvične odpovedi* med neželene učinke zdravila, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila Diovan. Prav tako je utemeljena vključitev *sinkope* v poglavje 4.8. V skladu s „Smernicami o povzetku glavnih značilnosti zdravila” je CHMP neželen učinek sinkope uvrstil v kategorijo pogostnosti „ni znana”.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODIL ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- Predmet napotitve je bil uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo.
- Povzetki glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so bilo ovrednoteni na podlagi predložene dokumentacije in znanstvenih razprav znotraj Odbora.

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenja za promet z zdravilom Diovan Comp in z njim povezanih imen (glejte Dodatek I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo so navedeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diovan Comp in povezana imena (glejte dodatek I) 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte dodatek I) 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte dodatek I) 160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte dodatek I) 320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte dodatek I) 320 mg/25 mg filmsko obložene tablete

[Glejte dodatek I - Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 80 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
Ena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
Ena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.
Ena tableta vsebuje 320 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
Ena tableta vsebuje 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

[Izpolni država članica]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Zdravilo Diovan Comp z že pripravljeno kombinacijo je indicirano za bolnike, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z monoterapijo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Diovan Comp X mg/Y mg je ena filmsko obložena tableta enkrat na dan. Priporočeno je prilagajanje odmerkov posameznih učinkovin zdravila. Pri zvišanju odmerka posamezne učinkovine je treba vsakega bolnika spremljati, da ne bi prišlo do hipotenzije in drugih neželenih učinkov.

Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen z monoterapijo z valsartanom ali s hidroklorotiazidom, velja razmisliti o neposrednem prehodu z monoterapije na že pripravljeno kombinacijo, kadar je to klinično primerno. Pri tem je treba upoštevati priporočeno zaporedje zviševanja odmerka posamezne učinkovine.

Po uvedbi zdravljenja je treba oceniti klinični odziv na zdravilo Diovan Comp. V primeru, da krvni tlak še vedno ni urejen, je mogoče zvišati odmerek z zviševanjem odmerka ene ali druge učinkovine zdravila do najvišjega odmerka zdravila Diovan Comp 320 mg/25 mg.

Do znatnega antihipertenzivnega učinka pride v 2 tednih.

Pri večini bolnikov opazajo največji učinek v 4 tednih, pri nekaterih bolnikih pa je za to lahko potrebnih 4-8 tednov zdravljenja, kar je treba upoštevati v obdobju prilagajanja odmerkov.

Če po 8 tednih uporabe zdravila Diovan Comp 320 mg/25 mg ni opaziti ustreznega dodatnega učinka, je treba razmisliti o uvedbi dodatnega ali drugega antihipertenzivnega zdravila (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Diovan Comp je mogoče jemati s hrano ali brez nje, treba pa ga je zaužiti z vodo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina ≥ 30 ml/min) ni treba prilagajati odmerka. Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Diovan Comp kontraindicirano za bolnike s hudo okvaro ledvic (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze odmerek valsartana ne sme presegati 80 mg (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Diovan Comp je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Starejši

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Diovan Comp pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za valsartan, hidroklorotiazid, druga sulfonamidna zdravila ali katerokoli pomožno snov.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter, biliarna ciroza in holestaza.
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min), anurija.
- Refraktarna hipokaliemija, hiponatriemija, hiperkalcemija in simptomatska hiperurikemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremembe elektrolitov v serumu

Valsartan

Sočasna uporaba kalijevih nadomestkov, diuretikov, ki varčujejo kalij, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povzročijo zvečanje koncentracije kalija (heparin, itd.), ni priporočena. Potrebno je ustrezno spremljanje koncentracije kalija.

Hidroklorotiazid

Ob zdravljenju s tiazidnimi diuretiki, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, so poročali o hipokaliemiji. Priporočeno je pogosto določanje koncentracije kalija v serumu.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, je bilo povezano s hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo. Tiazidi, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, povečujejo izločanje magnezija z urinom, kar lahko pripelje do hipomagneziemije. Tiazidni diuretiki zmanjšujejo izločanje kalcija, kar lahko pripelje do hiperkalcemije.

Kot pri vsakem bolniku, ki prejema diuretike, je treba občasno v ustreznih intervalih določati koncentracije elektrolitov v serumu.

Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo

Bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, je treba opazovati glede kliničnih znakov neravnovesja tekočin ali elektrolitov.

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem natrija in/ali hipovolemijo, ki prejemajo velike odmerke diuretikov, lahko v redkih primerih po začetku zdravljenja z zdravilom Diovan Comp pride do simptomatske hipotenzije. Pomanjkanje natrija in hipovolemijo je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Diovan Comp odpraviti.

Bolniki s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ali z drugimi boleznimi, pri katerih je stimuliran sistem renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem), je bilo zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze povezano z oligurijo in/ali s progresivno azotemijo, v redkih primerih tudi z akutno odpovedjo ledvic. Uporaba zdravila Diovan Comp pri bolnikih s hudim kroničnim srčnim popuščanjem ni dognana.

Iz tega razloga ni mogoče izključiti, da bi bila zaradi zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron tudi uporaba zdravila Diovan Comp povezana z motenim delovanjem ledvic. Ti bolniki ne smejo uporabljati zdravila Diovan Comp.

Stenoza ledvične arterije

Bolniki z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije solitarne ledvice za zdravljenje hipertenzije ne smejo uporabljati zdravila Diovan Comp, saj pri njih lahko pride do zvišanja koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom se ne sme zdraviti z zdravilom Diovan Comp, saj njihov renin-angiotenzinski sistem ni aktiviran.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija

Kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna pozornost pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo ali s hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo (*hypertrophic obstructive cardiomyopathy* - HOCM).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic z očistkom kreatinina ≥ 30 ml/min ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi zdravila Diovan Comp pri bolnikih z okvaro ledvic je priporočeno redno spremljanje koncentracij kalija, kreatinina in sečne kisline v serumu.

Presaditev ledvic

Trenutno ni izkušenj o varni uporabi zdravila Diovan Comp pri bolnikih, ki so jim nedavno presadili ledvico.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je treba zdravilo Diovan Comp uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sistemski eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Druge metabolične motnje

Tiazidni diuretiki, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Pri sladkornih bolnikih je včasih treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil.

Tiazidi lahko zmanjšujejo izločanje kalcija z urinom in povzročajo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj metabolizma kalcija. Znatna hiperkalcemija je lahko znak že prej prisotnega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitve zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Splošno

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih je že kdaj prišlo do preobčutljivostne reakcije na druge antagoniste angiotenzina II. Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid so bolj verjetne pri bolnikih z alergijo in astmo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije v zvezi z valsartanom in s hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba ni priporočena

Litij

Pri sočasni uporabi z zaviralci ACE in s tiazidi, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Zaradi pomanjkanja izkušenj o sočasni uporabi valsartana in litija ta kombinacija ni priporočena. Če se izkaže, da je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Drugi antihipertenzivi

Zdravilo Diovan Comp lahko poveča učinek drugih zdravil z antihipertenzivnim delovanjem (na primer zaviralcev ACE, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalčkov).

Presorski amini (na primer noradrenalin, adrenalin)

Lahko pride do zmanjšane odziva na presorske amine, vendar ne v taki meri, da jih iz tega razloga ne bi uporabljali.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, z acetilsalicilno kislino >3 g/dan in z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs)

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek tako antagonistov angiotenzina II kot hidroklorotiazida. Poleg tega lahko sočasna uporaba zdravila Diovan Comp in nesteroidnih protivnetnih zdravil poslabša delovanje ledvic in zviša koncentracijo kalija v serumu. Zato sta na začetku zdravljenja priporočena spremljanje ledvične funkcije in zadosten vnos tekočin.

Interakcije v zvezi z valsartanom

Sočasna uporaba ni priporočena

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi nadomestki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, in druge snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija

Če je ocenjeno, da je zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, potrebno uporabiti v kombinaciji z valsartanom, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi.

Brez interakcij

Pri študijah medsebojnega delovanja zdravil z valsartanom niso opazili klinično pomembnih interakcij z valsartanom ali katerokoli od naslednjih učinkovin: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin in glibenklamid. Z digoksinom in indometacinom bi lahko prišlo do interakcij s hidroklorotiazidno sestavino zdravila Diovan Comp (glejte interakcije v zvezi s hidroklorotiazidom).

Interakcije v zvezi s hidroklorotiazidom

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Zdravila, ki so povezana z izgubljanjem kalija in hipokaliemijo (na primer kaliuretični diuretiki, kortikosteroidi, odvajala, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G, salicilna kislina in derivati) Če je navedena zdravila treba predpisati hkrati s kombinacijo hidroklorotiazid-valsartan, je priporočeno spremljanje koncentracije kalija v plazmi. Ta zdravila lahko okrepijo delovanje hidroklorotiazida na koncentracijo kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes

- antiaritmiki skupine Ia (na primer kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki skupine III (na primer amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki (na primer tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozi, haloperidol, droperidol),
- druga zdravila (na primer bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Zaradi tveganja za hipokaliemijo je potrebna previdnost pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in zdravil, ki lahko sprožijo torsades de pointes.

Glikozidi digitalisa

Lahko pride do hipokaliemije ali hipomagneziemije, obe sta neželena učinka, ki ju povzročajo tiazidi in povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis.

Kalcijeve soli in vitamin D

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu.

Antidiabetična zdravila (peroralne oblike in insulin)

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerjanje antidiabetičnih zdravil.

Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, med katere sodi tudi hidroklorotiazid, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerjanje probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Antiholinergična sredstva (na primer atropin, biperiden)

Antiholinergična sredstva lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih in njim podobnih diuretikov, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca.

Amantadin

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

Izmenjevalni smoli holestiramin in holestipol

Prisotnost anionskih izmenjevalnih smol ovira absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom.

Citotoksična sredstva (na primer ciklofosfamid, metotreksat)

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic (na primer tubokurarin)

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek derivatov kurara.

Ciklosporin

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom lahko poveča tveganje za hiperurikemijo in za zaplete protinske narave.

Alkohol, anestetiki in pomirjevala

Lahko pride do okrepljene ortostatske hipotenzije.

Metildopa

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli metildopo in hidroklorotiazid, so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

Karbamazepin

Pri bolnikih, ki sočasno prejema hidroklorotiazid in karbamazepin, lahko pride do hiponatriemije. Take bolnike je treba opozoriti na možnost razvoja hiponatriemije in jih temu ustrezno spremljati.

Jodirana kontrastna sredstva

Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi velikih odmerkov jodiranih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij,

zaznala zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba skrbno opazovati glede možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne. Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Dojenje

Ni podatkov o uporabi valsartana med dojenjem. Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materino mleko. Iz teh razlogov uporaba zdravila Diovan Comp med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila Diovan Comp na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj so navedeni in po organskih sistemih razvrščeni neželeni učinki, ki so jih opisovali v kliničnih študijah, in laboratorijski izvidi, ki so se pojavljali pogosteje pri uporabi kombinacije valsartana in hidroklorotiazida v primerjavi z uporabo placeba, ter neželeni učinki na podlagi posameznih poročil iz obdobja po prihodu zdravila na trg. Pri zdravljenju s kombinacijo valsartan/ hidroklorotiazid lahko pride tudi do neželenih dogodkov, ki so znani pri uporabi vsake posamezne učinkovine, a jih niso opazili v kliničnih študijah.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, najbolj pogosti najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Pogostnosti neželenih učinkov valsartana/hidroklorotiazida

Presnovne in prehranske motnje

občasni	dehidracija
---------	-------------

Bolezni živčevja

zelo redki	omotičnost
------------	------------

občasni	parestezija
---------	-------------

pogostnost neznana	sinkopa
--------------------	---------

Očesne bolezni

občasni	zamegljen vid
---------	---------------

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni	tinitus
---------	---------

Žilne bolezni

občasni	hipotenzija
---------	-------------

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni	kašelj
---------	--------

pogostnost neznana	nekardiogeni pljučni edem
Bolezni prebavil	
zelo redki	diareja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
občasni	mialgija
zelo redki	artralgija
Bolezni sečil	
pogostnost neznana	moteno delovanje ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	utrujenost
Preiskave	
pogostnost neznana	zvišana koncentracija sečne kisline v serumu, zvišana koncentracija bilirubina v serumu, zvišana koncentracija kreatinina v serumu, hipokaliemija, hiponatriemija, zvišana koncentracija dušika sečnine v krvi, nevtropenija

Drugi podatki o posameznih sestavinah zdravila

Drugi neželeni dogodki, ki so jih opisovali pri vsaki posamezni učinkovini, bi lahko bili neželeni učinki tudi pri uporabi zdravila Diovan Comp, čeprav jih niso opazili v kliničnih študijah ali v času po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 2. Pogostnosti neželenih učinkov valsartana

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogostnost neznana	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
pogostnost neznana	druge preobčutljivostne/alergijske reakcije, vključno s serumsko boleznijo
Presnovne in prehranske motnje	
pogostnost neznana	zvišana koncentracija kalija v serumu
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
pogosti	vertoglavica
Žilne bolezni	
pogostnost neznana	vaskulitis
Bolezni prebavil	
pogosti	bolečine v trebuhu
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogostnost neznana	zvišane vrednosti testov jetrne funkcije
Bolezni kože in podkožja	
pogostnost neznana	angioedem, izpuščaj, srbenje
Bolezni sečil	
pogostnost neznana	ledvična odpoved

Preglednica 3. Pogostnosti neželenih učinkov hidroklorotiazida

Hidroklorotiazid že več let široko predpisujejo, pogosto v odmerkih, ki so večji od odmerkov pri uporabi zdravila Diovan Comp. Pri bolnikih, ki so se zdravili samo s tiazidnimi diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki	agranulocitoza, levkopenija, hemolitična anemija, depresija kostnega mozga
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	preobčutljivostne reakcije

Psihiatrične motnje

redki

depresija, motnje spanja

Bolezni živčevja

redki

glavobol

Srčne bolezni

redki

srčne aritmije

Žilne bolezni

pogosti

ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

zelo redki

dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom

Bolezni prebavil

pogosti

izguba apetita, blaga navzea in bruhanje

redki

obstipacija, bolečine v trebuhu

zelo redki

vnetje trebušne slinavke

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki

intrahepatična holestaza ali ikterus

Bolezni kože in podkožja

pogosti

urtikarija in druge vrste izpuščajev

redki

fotosenzitivnost

zelo redki

nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza, reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa

Motnje reprodukcije in dojk

pogosti

impotenca

4.9 Preveliko odmerjanjeSimptomi

Preveliko odmerjanje valsartana lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki lahko vodi v motnje zavesti, cirkulacijski kolaps in/ali šok. Poleg tega lahko pri prevelikem odmerjanju hidroklorotiazida pride do naslednjih znakov in simptomov: do navzee, somnolence, hipovolemije in do elektrolitskega neravnovesja, povezanega s srčnimi aritmijami in mišičnimi spazmi.

Zdravljenje

Ukrepi zdravljenja so odvisni od časa zaužitja in vrste ter izraženosti simptomov; pri čemer je najbolj pomembno stabilizirati stanje krvnega obtoka.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika položiti vznak in mu hitro nadomestiti elektrolite in tekočino. Valsartana ni mogoče izločiti s hemodializo, ker se v plazmi močno veže, medtem ko je hidroklorotiazid mogoče očistiti iz telesa z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II in diuretiki, valsartan in diuretiki, oznaka ATC: C09DA03

Valsartan/hidroklorotiazid

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje hidroklorotiazida 12,5 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opazili pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) v primerjavi z uporabo samo hidroklorotiazida 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) ali z uporabo hidroklorotiazida 25 mg (6,8/5,7 mmHg).

Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 80/12,5 mg (60 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali hidroklorotiazid 12,5 mg (25 %) ali hidroklorotiazid 25 mg (27 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 80 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) v primerjavi z uporabo samo valsartana 80 mg (3,9/5,1 mmHg) ali valsartana 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 80/12,5 mg (51 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 80 mg (36 %) ali valsartan 160 mg (37 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju s faktorsko zasnov, v katerem so primerjali uporabo različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z uporabo posameznih učinkovin, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/ hidroklorotiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (1,9/4,1 mmHg) ali z uporabo samo hidroklorotiazida 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) ali z uporabo samo valsartana 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 80/12,5 mg (64 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (29 %), in s tistimi, ki so jemali hidroklorotiazid (41 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje hidroklorotiazida 12,5 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) v primerjavi z uporabo samo hidroklorotiazida 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (krvni tlak <140/90 mmHg ali znižanje sistoličnega krvnega tlaka za ≥ 20 mmHg ali znižanje diastoličnega krvnega tlaka za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 160/12,5 mg (50 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali hidroklorotiazid 25 mg (25 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 160 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi obeh kombinacij valsartan/ hidroklorotiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) in valsartan/ hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v primerjavi z uporabo samo valsartana 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Tudi razlika znižanja krvnega tlaka med uporabo odmerkov 160/25 mg in 160/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 160/25 mg (68 %) in 160/12,5 mg (62%) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 160 mg (49 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju s faktorsko zasnov, v katerem so primerjali uporabo različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z uporabo posameznih učinkovin, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/ hidroklorotiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) in 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (1,9/4,1 mmHg) ali z uporabo monoterapij s hidroklorotiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), s hidroklorotiazidom 25 mg (12,7/9,3 mmHg) ali z valsartanom 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 160/25 mg (81 %) in valsartan/ hidroklorotiazid 160/12,5 mg (76 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (29 %), in s

tistimi, ki so jemali samo hidroklorotiazid 12,5 mg (41 %), samo hidroklorotiazid 25 mg (54 %) ali samo valsartan 160 mg (59 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje hidroklorotiazida 12,5 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) v primerjavi z uporabo samo hidroklorotiazida 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (krvni tlak <140/90 mmHg ali znižanje sistoličnega krvnega tlaka za ≥ 20 mmHg ali znižanje diastoličnega krvnega tlaka za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (50 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali hidroklorotiazid 25 mg (25 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 160 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi obeh kombinacij valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) in valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) v primerjavi z uporabo samo valsartana 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Tudi razlika znižanja krvnega tlaka med uporabo odmerkov 160/25 mg in 160/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (68 %) in 160/12,5 mg (62%) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 160 mg (49 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju s faktorsko zasnov, v katerem so primerjali uporabo različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z uporabo posameznih učinkovin, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) in 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (1,9/4,1 mmHg) ali z uporabo monoterapij s hidroklorotiazidom 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), s hidroklorotiazidom 25 mg (12,7/9,3 mmHg) ali z valsartanom 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (81 %) in valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (76 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (29 %), in s tistimi, ki so jemali samo hidroklorotiazid 12,5 mg (41 %), samo hidroklorotiazid 25 mg (54 %) ali samo valsartan 160 mg (59 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 320 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi obeh kombinacij valsartan/hidroklorotiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) in valsartan/hidroklorotiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v primerjavi z uporabo samo valsartana 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Tudi razlika znižanja sistoličnega krvnega tlaka med uporabo odmerkov 320/25 mg in 320/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/hidroklorotiazid 320/25 mg (75 %) in 320/12,5 mg (69%) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 320 mg (53 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju s faktorsko zasnov, v katerem so primerjali uporabo različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z uporabo posameznih učinkovin, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) in 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (7,0/5,9 mmHg) ali z uporabo monoterapij s hidroklorotiazidom 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), s hidroklorotiazidom 25 mg (14,5/10,8 mmHg) ali z valsartanom 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo

pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 320/25 mg (85 %) in 320/12,5 mg (83 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (45 %), in s tistimi, ki so jemali samo hidroklorotiazid 12,5 mg (60 %), samo hidroklorotiazid 25 mg (66 %) ali samo valsartan 320 mg (69 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, aktivno kontroliranem preskušanju pri bolnikih, pri katerih jemanje valsartana 320 mg ni dovolj uravnalo visokega krvnega tlaka, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi obeh kombinacij valsartan/ hidroklorotiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) in valsartan/ hidroklorotiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) v primerjavi z uporabo samo valsartana 320 mg (6,1/5,8 mmHg). Tudi razlika znižanja sistoličnega krvnega tlaka med uporabo odmerkov 320/25 mg in 320/12,5 mg je bila statistično značilna. Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 320/25 mg (75 %) in 320/12,5 mg (69%) v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo valsartan 320 mg (53 %).

V dvojno slepem, randomiziranem, s placebo kontroliranem preskušanju s faktorsko zasnovno, v katerem so primerjali uporabo različnih kombinacij odmerkov valsartana in hidroklorotiazida z uporabo posameznih učinkovin, so opažali pomembno večje znižanje povprečnega sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka pri uporabi kombinacije valsartan/ hidroklorotiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) in 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) v primerjavi z jemanjem placeba (7,0/5,9 mmHg) ali z uporabo monoterapij s hidroklorotiazidom 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), s hidroklorotiazidom 25 mg (14,5/10,8 mmHg) ali z valsartanom 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Poleg tega je do odziva na zdravljenje (znižanje diastoličnega krvnega tlaka <90 mmHg ali za ≥ 10 mmHg) prišlo pri pomembno večjem deležu bolnikov, ki so jemali valsartan/ hidroklorotiazid 320/25 mg (85 %) in 320/12,5 mg (83 %) v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo (45 %), in s tistimi, ki so jemali samo hidroklorotiazid 12,5 mg (60 %), samo hidroklorotiazid 25 mg (66 %) ali samo valsartan 320 mg (69 %).

V kontroliranih kliničnih študijah s kombinacijo valsartana in hidroklorotiazida je prišlo do odmerka odvisnih znižanj koncentracij kalija v serumu. Do znižanja koncentracije kalija v serumu je prišlo bolj pogosto pri bolnikih, ki so jemali 25 mg hidroklorotiazida, kot pri tistih, ki so jemali 12,5 mg hidroklorotiazida. V kontroliranih kliničnih preskušanjih s kombinacijo valsartan/ hidroklorotiazid je valsartan, ki varčuje s kalijem, ublažil zniževanje koncentracije kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid.

Ugodni učinki valsartana v kombinaciji s hidroklorotiazidom na kardiovaskularno umrljivost in obolevnost zaenkrat niso znani.

Rezultati epidemioloških študij kažejo, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjšuje tveganje za kardiovaskularne bolezni in smrt.

Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II. Deluje selektivno na receptorje podvrste AT₁, ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Po zaviranju receptorja AT₁ z valsartanom lahko zvišana koncentracija angiotenzina II v plazmi stimulira nezavrtne receptorje podvrste AT₂, ki, kot kaže, izravnavajo učinek receptorjev AT₁. Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorje AT₁ in ima veliko (približno 20.000-kratno) večjo afiniteto za receptorje AT₁ kot za receptorje AT₂. Ni znano, da bi valsartan vezal ali zaviral druge receptorje hormonov ali ionske kanalčke, ki so pomembni za kardiovaskularno regulacijo.

Valsartan ne zavira angiotenzinske konvertaze ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne delujejo na ACE in ker ne stopnjujejo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi bili povezani s kašljanjem. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pogostnost suhega kašlja pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, statistično značilno manjša kot pri tistih, ki so prejeli zaviralec ACE (2,6 % v primerjavi s 7,9 %, $p < 0,05$). V kliničnem preskušanju

pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi suh kašelj v času zdravljenja z zaviralcem ACE, je do kašlja prišlo pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, pri 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in pri 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ($p < 0,05$).

Pri bolnikih s hipertenzijo valsartan zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco. Pri večini bolnikov pride do antihipertenzivnega učinka v 2 urah po vnosu posamičnega peroralnega odmerka, do največjega znižanja krvnega tlaka pa pride v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur po odmerjanju. Do največjega znižanja krvnega tlaka po večkratnem odmerjanju pride pri kateremkoli odmerku v 2-4 tednih in to znižanje se med dolgotrajnim zdravljenjem ohranja. V kombinaciji s hidroklorotiazidom je mogoče doseči pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka.

Po nenadni prekinitvi jemanja valsartana ni prišlo do povratne hipertenzije ali drugih neželenih kliničnih dogodkov.

Pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z mikroalbuminurijo se je pokazalo, da valsartan zmanjša izločanje albumina v urin. V študiji MARVAL (Zmanjšanje mikroalbuminurije z valsartanom - Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) so ocenili zmanjšanje izločanja albumina z urinom (urinary albumin excretion - UAE) z valsartanom (v odmerku 80-160 mg/enkrat na dan) v primerjavi z amlodipinom (v odmerku 5-10 mg/enkrat na dan), pri 332 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna starost: 58 let; 265 moških) z mikroalbuminurijo (v skupini z valsartanom: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; v skupini z amlodipinom: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), z normalnim ali zvišanim krvnim tlakom in z ohranjenim delovanjem ledvic (koncentracija kreatinina v krvi $<120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Po 24 tednih se je izločanje albumina z urinom zmanjšalo ($p < 0,001$) za 42 % ($-24,2 \mu\text{g}/\text{min}$; 95 % IZ: $-40,4$ do $-19,1$) z valsartanom in približno za 3 % ($-1,7 \mu\text{g}/\text{min}$; 95 % IZ: $-5,6$ do $14,9$) z amlodipinom kljub podobnemu obsegu zmanjšanja krvnega tlaka pri obeh skupinah. V študiji zmanjševanja proteinurije z zdravilom Diovan (Diovan Reduction of Proteinuria - DROP) so naprej preučevali učinkovitost valsartana pri zmanjšanju izločanja albumina z urinom pri 391 hipertenzivnih bolnikih (s krvnim tlakom 150/88 mmHg), s sladkorno boleznijo tipa 2, z albuminurijo (v povprečju 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; v obsegu 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) in z ohranjenim delovanjem ledvic (s povprečno koncentracijo kreatinina v serumu 80 $\mu\text{mol}/\text{l}$). Bolniki so bili randomizirani v eno od 3 skupin z odmerki valsartana 160, 320 ali 640 mg enkrat na dan, ki so jih prejeli 30 tednov. Namen študije je bil določiti optimalni odmerek valsartana za zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po 30 tednih je bila z valsartanom 160 mg sprememba izločanja albumina z urinom odstotkih značilno manjša za 36 % od izhodiščne vrednosti (95 % IZ: 22 do 47 %), z valsartanom 320 mg pa za 44 % (95 % IZ: 31 do 54 %). Zaključili so, da je 160-320 mg valsartana doseže klinično pomembno zmanjšanje izločanja albumina z urinom pri hipertenzivnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da verjetno tekmujejo za vezavno mesto za Cl^- ione na skupnem prenašalcu Na^+ in Cl^- ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje delovanja renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu. Povezavo med reninom in aldosteronom predstavlja angiotenzin II, zato je pri sočasni uporabi valsartana znižanje koncentracije kalija v serumu manj izraženo kot pri monoterapiji s hidroklorotiazidom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Valsartan/hidroklorotiazid

Sistemska biološka uporabnost hidroklorotiazida je pri sočasni uporabi valsartana manjša za približno 30 %. Sočasna uporaba hidroklorotiazida ne vpliva bistveno na kinetične lastnosti valsartana. Navedeno medsebojno delovanje na noben način ne vpliva na kombinirano uporabo valsartana in

hidroklorotiazida, saj so rezultati kontroliranih kliničnih študij pokazali jasen antihipertenzivni učinek, ki je večji kot pri uporabi vsake posamezne učinkovine posebej ali pri jemanju placeba.

Valsartan

Absorpcija

Po peroralni uporabi samo valsartana doseže ta najvišjo koncentracijo v plazmi v 2–4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost valsartanu (merjeno z AUC) za okrog 40 % in njegovo najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju koncentracija valsartana v plazmi približno enaka pri skupini preiskovancev, ki so jedli, in pri tistih, ki so vzeli zdravilo na tešče. Tega zmanjšanja AUC pa ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan mogoče dajati bodisi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenskem vnosu okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumin.

Biotransformacija

Valsartan se biološko ne transformira v veliki meri, saj je le približno 20 % odmerka mogoče prestreči v obliki metabolitov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksimetabolita (manj kot 10 % AUC valsartana). Metabolit je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ ura in $t_{1/2\beta}$ približno 9 ur). Valsartan se izloča predvsem z blatom (približno 83 % odmerka) in z urinom (približno 13 % odmerka), večinoma v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana približno 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa 0,62 l/uro (približno 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (t_{max} približno 2 uri), absorpcijske značilnosti pa so podobne pri obeh pripravkih, suspenziji in tabletah. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 60 do 80 %. Za sočasno jemanje s hrano so zabeležili tako večjo kot tudi manjšo sistemsko uporabnost hidroklorotiazida v primerjavi z jemanjem na tešče. Vendar so te razlike majhne in imajo le majhen klinični pomen. Večanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratni uporabi ne spremeni, kopičenje pa je ob uporabi enkrat na dan minimalno.

Porazdelitev

Kinetiki porazdelitve in izločanja sta v glavnem kazali dvoeksponentno funkcijo upadanja. Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg.

V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumske proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 1,8-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Izločanje

Po peroralni uporabi se več kot 95 % absorbiranega odmerka hidroklorotiazida izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule. Končni razpolovni čas je 6-15 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri nekaterih starejših bolnikih so opazili nekoliko večjo sistemsko izpostavljenost valsartanu v primerjavi z mladimi osebami; vendar se ni pokazalo, da bi imelo to kakšen kliničen pomen. Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Okvara ledvic

Bolnikom z očistkom kreatinina 30-70 ml/min, ki jemljejo zdravilo Diovan Comp v skladu s priporočenim odmerjanjem, ni treba prilagajati odmerkov.

O uporabi zdravila Diovan Comp pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (z očistkom kreatinina <30 ml/min) in pri bolnikih na dializi ni podatkov. Valsartan se v veliki meri veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti, lahko pa z dializo odstranimo hidroklorotiazid.

Ledvični očistek hidroklorotiazida je sestavljen iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvični tubul. Kot je mogoče pričakovati pri spojini, ki se izloča skoraj izključno preko ledvic, ima delovanje ledvic izrazit vpliv na kinetiko hidroklorotiazida (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

V farmakokinetični študiji pri bolnikih z blago (n=6) do zmerno (n=5) motnjo delovanja jeter je bila izpostavljenost valsartanu približno dvakrat večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Razpoložljivih podatkov o uporabi valsartana pri bolnikih s hudo motnjo delovanja jeter ni (glejte poglavje 4.3). Bolezni jeter ne vplivajo pomembno na farmakokinetične lastnosti hidroklorotiazida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Potencialno toksičnost kombinacije valsartan – hidroklorotiazid po peroralni uporabi so raziskovali na podganah in marmozetkah v študijah, ki so trajale do 6 mesecev. Ugotovili niso ničesar, kar bi govorilo proti uporabi terapevtskih odmerkov pri ljudeh.

Spremembe, ki jih je kombinacija povzročala v študijah kronične toksičnosti je po vsej verjetnosti mogoče pripisati valsartanu. Toksikološki ciljni organ so bile ledvice, pri čemer je bila reakcija bolj izrazita pri marmozetkah kot pri podganah. Uporaba kombinacije je povzročila okvaro ledvic (nefropatijo s tubulno bazofilijo, zvišane koncentracije sečnine in kreatinina v plazmi ter kalija v serumu, povečan volumen urina in povečano količino elektrolitov v urinu pri odmerkih 30 mg/kg/dan valsartana in 9 mg/kg/dan hidroklorotiazida pri podganah in pri 10 mg/kg/dan valsartana in 3 mg/kg/dan hidroklorotiazida pri marmozetkah), verjetno zaradi spremenjene ledvične hemodinamike. Pri podganah ti odmerki predstavljajo 0,9 oziroma 3,5-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,3 oziroma 1,2-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki peroralnega odmerka 320 mg/dan valsartana v kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida za 60-kilogramskega bolnika.)

Uporaba visokih odmerkov kombinacije valsartan - hidroklorotiazid je povzročila zmanjšanje parametrov rdeče krvne slike (koncentracij eritrocitov, hemoglobina in hematokrita pri odmerkih 100 + 31 mg/kg/dan pri podganah in pri odmerkih 30 + 9 mg/kg/dan pri marmozetkah). Pri podganah ti odmerki predstavljajo 3,0 oziroma 12-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². Pri marmozetkah pa ti odmerki predstavljajo 0,9 oziroma 3,5-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki peroralnega odmerka 320 mg/dan valsartana v kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida za 60-kilogramskega bolnika.)

Pri marmozetkah so opazili poškodbe želodčne sluznice (pri odmerkih 30 + 9 mg/kg/dan). Uporaba kombinacije je povzročila tudi hiperplazijo aferentnih arteriol v ledvicah (pri podganah pri odmerkih 600 + 188 mg/kg/dan, pri marmozetkah pa pri odmerkih 30 + 9 mg/kg/dan). Pri marmozetkah ti

odmerki predstavljajo 0,9 oziroma 3,5-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². Pri podganah pa ti odmerki predstavljajo 18 oziroma 73-kratnik najvišjega priporočenega odmerka za človeka za valsartan oziroma hidroklorotiazid glede na enoto mg/m². (Izračuni temeljijo na predpostavki peroralnega odmerka 320 mg/dan valsartana v kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida za 60-kilogramskega bolnika.)

Zgoraj opisane učinke pripisujejo farmakološkemu delovanju visokih odmerkov valsartana (preprečevanju zaviranja sproščanja renina, ki ga povzroča angiotenzin II, in stimulaciji celic, v katerih nastaja renin). Do teh učinkov prihaja tudi pri uporabi zaviralcev ACE. Kaže, da ti izsledki nimajo nobenega pomena za uporabo terapevtskih odmerkov valsartana pri ljudeh.

Kombinacije valsartan - hidroklorotiazid niso testirali glede mutagenosti, povzročanja lomljenja kromosomov ali karcinogenosti, ker ni bilo nobenih znakov za interakcije med obema učinkovinama. Vendar pa so te teste opravili ločeno z valsartanom in s hidroklorotiazidom in pri tem niso opazili nobenih znakov mutagenosti, lomljenja kromosomov ali karcinogenosti.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater, (600 mg/kg/dan) v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, nižjo telesno maso, upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m² (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika). Podobne izsledke so opazili pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid pri podganah in kuncih. V študijah embriofetalnega razvoja (segmenta II) pri uporabi kombinacije valsartan/hidroklorotiazid na podganah in kuncih niso zasledili teratogenosti, opazili pa so toksično delovanje na plod pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[Izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) 160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) 320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) 320 mg/25 mg filmsko obložene tablete
valsartan/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 320 mg valsartana in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) 80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) 160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) 160 mg/25 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) 320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) 320 mg/25 mg filmsko obložene tablete
valsartan/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

[Izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) **80 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete**

Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) **160 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete**

Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) **160 mg/25 mg filmsko obložene tablete**

Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) **320 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete**

Diovan Comp in povezana imena (glejte Dodatek I) **320 mg/25 mg filmsko obložene tablete**

[glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

valsartan/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Diovan Comp in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Diovan Comp
3. Kako jemati zdravilo Diovan Comp
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Diovan Comp
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DIOVAN COMP IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Filmsko obložene tablete Diovan Comp vsebujejo dve zdravilni učinkovini, imenovani valsartan in hidroklorotiazid. Obe učinkovini pomagata uravnavati visok krvni tlak (hipertenzijo).

- **Valsartan** sodi v skupino zdravil, znano pod imenom "antagonisti receptorjev angiotenzina II", ki pomagajo uravnavati visok krvni tlak. Angiotenzin II je snov v telesu, ki povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar povzroči zvišanje krvnega tlaka. Valsartan deluje tako, da zavira delovanje angiotenzina II. Zato se krvne žile sprostijo in krvni tlak se zniža.
- **Hidroklorotiazid** sodi v skupino zdravil z imenom tiazidni diuretiki (ki jim pravimo tudi tablete za odvajanje vode). Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Zdravilo Diovan Comp je namenjeno zdravljenju visokega krvnega tlaka, ki ga ni mogoče uravnati z uporabo posameznih učinkovin zdravila.

Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če ga ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah, kar lahko povzroči infarkt, srčno popuščanje ali odpoved ledvic. Visok krvni tlak povečuje tveganje za srčni napad. Z znižanjem krvnega tlaka se običajno zmanjša tveganje za razvoj teh bolezni.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO DIOVAN COMP

Ne jemljite zdravila Diovan Comp

- če ste alergični (preobčutljivi) na valsartan, hidroklorotiazid, druga sulfonamidna zdravila (snovi, ki imajo sorodno kemijsko strukturo kot hidroklorotiazid) ali katerikoli drugo sestavino zdravila Diovan Comp.

- če ste **noseči več kot 3 mesece** (tudi v zgodnji nosečnosti se je bolje izogibati uporabi zdravila Diovan Comp – glejte poglavje o nosečnosti).
- če imate **hudo** bolezen jeter.
- če imate **hudo** bolezen ledvic.
- če ne morete urinirati.
- če ste na dializi.
- če sta vaši ravni kalija ali natrija v krvi nižji od normalnih ali če je vaša raven kalcija v krvi višja od normalne kljub zdravljenju.
- če imate protin.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas, ne jemljite tega zdravila in se pogovorite s svojim zdravnikom.

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Diovan Comp

- če jemljete zdravila, ki varčujejo s kalijem, kalijeve nadomestke, nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, ali druga zdravila, ki zvišujejo količino kalija v krvi, kot je heparin. Zdravnik vam bo moral verjetno redno pregledovati količino kalija v krvi.
- če imate znižano raven kalija v krvi.
- če imate drisko ali hudo bruhanje.
- če jemljete visoke odmerke zdravil za odvajanje vode (diuretikov).
- če imate hudo srčno bolezen.
- če imate zožanje ledvične arterije.
- če so vam pred kratkim presadili ledvico.
- če imate hiperaldosteronizem. To je bolezen, pri kateri vaše nadledvične žleze tvorijo preveč hormona aldosterona. Če pride do tega pri vas, uporaba zdravila Diovan Comp ni priporočena.
- če imate bolezen jeter ali ledvic.
- če imate zvišano telesno temperaturo, izpuščaj in bolečine v sklepih, kar so lahko znaki sistemskega eritematoznega lupusa (avtoimunske bolezni, ki ji rečemo tudi SLE).
- če imate sladkorno bolezen, protin, visoke ravni holesterola ali maščob v krvi.
- če ste imeli alergijsko reakcijo, ko ste uporabljali druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka iz te skupine (zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II) ali če imate alergijo ali astmo.
- ker lahko povzroči povečano občutljivost kože na sončno svetlobo.

Uporaba zdravila Diovan Comp pri otrocih in mladostnikih (starih manj kot 18 let) ni priporočena.

Zdravniku morate povedati če mislite, da ste noseči (ali da bi lahko zanosili). Uporaba zdravila Diovan Comp ni priporočena v zgodnjem obdobju nosečnosti, zdravila pa ne smete jemati po tretjem mesecu nosečnosti, saj lahko resno škoduje vašemu otroku, če zdravilo jemljete v tem obdobju (glejte poglavje o nosečnosti).

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Sočasno jemanje nekaterih drugih zdravil lahko vpliva na učinek zdravljenja z zdravilom Diovan Comp. V nekaterih primerih bo treba spremeniti odmerke, izvesti druge ukrepe ali celo prekiniti jemanje katerega od teh zdravil. To še posebno velja za naslednja zdravila:

- litij, zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst psihiatričnih bolezni,
- zdravila, ki vplivajo na raven kalija v krvi ali pa raven kalija v krvi lahko vpliva na njihovo delovanje, na primer, digoksin, zdravila za uravnavanje srčnega ritma, nekateri antipsihotiki
- zdravila, ki lahko zvišajo količino kalija v krvi, kot so kalijeve nadomestki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem, heparin

- zdravila, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so kortikosteroidi in nekatera odvajala
- diuretiki (zdravila za odvajanje vode), zdravila za zdravljenje protina, na primer alopurinol, terapevtski nadomestki vitamina D in kalcija, zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralna zdravila ali insulini)
- druga zdravila za zniževanje krvnega tlaka, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ali metildopa, ali zdravila, ki zožijo krvne žile ali spodbujajo delovanje srca, kot sta noradrenalin ali adrenalin
- zdravila, ki zvišajo raven sladkorja v krvi, kot je diazoksid
- zdravila za zdravljenje raka, kot sta metotreksat in ciklofosfamid
- zdravila proti bolečinam
- zdravila za zdravljenje sklepnega vnetja
- zdravila za preprečevanje krčenja mišic, kot je tubokurarin
- antiholinergična zdravila, kot sta atropin ali biperiden
- amantadin (zdravilo za preprečevanje gripe)
- holestiramin in holestipol (zdravili, ki ju uporabljamo pri zvišani ravni maščob v krvi)
- ciklosporin, zdravilo, ki preprečuje zavrnitev presajenega organa
- nekateri antibiotiki (tetraciklini), anestetiki in pomirjevala
- karbamazepin, zdravilo za zdravljenje epilepsije

Jemanje zdravila Diovan Comp skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Diovan Comp je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Izogibajte se uživanju alkohola, dokler se ne posvetujete s svojim zdravnikom. Zaradi uživanja alkohola se vam lahko krvni tlak še bolj zniža in/ali se poveča možnost, da postanete vrtoглаvi ali omotični.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

- **Svojemu zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost.**

Zdravnik vam bo praviloma svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Diovan Comp, saj jemanje zdravila Diovan Comp v zgodnjem obdobju nosečnosti ni priporočljivo in lahko po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku. V primeru načrtovanja nosečnosti je treba praviloma preiti na drugo vrsto zdravljenja proti zvišanemu krvnemu tlaku. Zdravila Diovan Comp ne smete jemati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

- **Povejte svojemu zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit.**

Uporaba zdravila Diovan Comp ni priporočena za matere, ki dojijo, zato lahko vaš zdravnik izbere drugo zdravljenje, če želite dojit, še zlasti, če gre za novorojenčka ali nedonošenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Preden začnete voziti, uporabljati orodje, upravljati stroje ali izvajati druge dejavnosti, ki zahtevajo zbranost, morate zagotovo vedeti, kako zdravilo Diovan Comp deluje na vas. Kot številna druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka lahko zdravilo Diovan Comp v redkih primerih povzroči omotičnost in vpliva na sposobnost koncentracije.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Diovan Comp

[Izpolni država članica]

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO DIOVAN COMP

Pri jemanju zdravila Diovan Comp natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Tako bodo rezultati najboljši in tveganje neželenih učinkov najmanjše. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Ljudje z visokim krvnim tlakom pogosto ne čutijo nobenih težav, povezanih s tem. Veliko se jih lahko počuti povsem normalno. Zato je zelo pomembno, da hodite na preglede k svojemu zdravniku, tudi če se počutite dobro.

Zdravnik vam bo povedal točno koliko tablet zdravila Diovan Comp morate jemati. Glede na vaš odziv na zdravilo vam bo zdravnik nato morda svetoval višji ali nižji odmerek.

- Običajni odmerek zdravila Diovan Comp je ena tableta na dan.
- Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte jemati tablet, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom.
- Zdravilo je treba vzeti vsak dan ob istem času, običajno je to zjutraj.
- Zdravilo Diovan Comp je mogoče jemati s hrano ali brez nje.
- Tableto zaužijte s kozarcem vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Diovan Comp, kot bi smeli

Če občutite hudo omotičnost in/ali omedlevico, ležite in se takoj povežite s svojim zdravnikom.

Če nehote vzamete preveč tablet, pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali v bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Diovan Comp

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite odmerek, ki ste ga pozabili vzeti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če prenehate jemati zdravilo Diovan Comp

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Diovan Comp lahko povzroči poslabšanje vašega visokega krvnega tlaka. Ne prenehajte jemati zdravila, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Diovan Comp neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki se pojavljajo s pogostnostjo, ki je opredeljena spodaj:

- zelo pogosti: prizadenejo več kot 1 od 10 uporabnikov
- pogosti: prizadenejo 1 do 10 od 100 uporabnikov
- občasni: prizadenejo 1 do 10 od 1.000 uporabnikov
- redki: prizadenejo 1 do 10 od 10.000 uporabnikov
- zelo redki: prizadenejo manj kot 1 od 10.000 uporabnikov
- neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo:

Takoj morate k zdravniku, če pride do simptomov angioedema, kot so:

- oteklina obraza, jezika ali žrela
- težave s požiranjem
- koprivnica in težave z dihanjem

Med drugimi neželenimi učinki so:

Občasni

- kašelj
- nizek krvni tlak

- omotičnost
- dehidracija (s simptomi žeje, suhih ust in jezika, poredkim mokrenjem, temno obarvanostjo urina in suho kožo)
- bolečine v mišicah
- utrujenost
- mravljinčenje ali odrevenelost
- zamegljen vid
- zvoki (na primer sikanje ali brenčanje) v ušesih

Zelo redki

- vrtoglavost
- driska
- bolečine v sklepih

Pogostnost neznana

- oteženo dihanje
- zelo zmanjšano izločanje urina
- nizka raven natrija v krvi (včasih s slabostjo s siljenjem na bruhanje, z utrujenostjo, zmedenostjo, s splošnim slabim počutjem, s krči)
- nizka raven kalija v krvi (včasih z oslabelostjo mišic, mišičnimi krči in nenormalnim ritmom bitja srca)
- zmanjšano število levkocitov v krvi (s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, kožne okužbe, boleče grlo oziroma žrelo ali razjede v ustih zaradi okužbe, oslabelost)
- zvišana raven bilirubina v krvi (ki v hujših primerih lahko povzroči rumene oči in kožo)
- zvišana raven dušika sečnine in kreatinina v krvi (kar lahko kaže na nepravilno delovanje ledvic)
- zvišana raven sečne kisline v krvi (kar v hujših primerih lahko sproži protin)
- sinkopa (kratkotrajna izguba zavesti)

Neželeni učinki, ki so jih opisovali pri uporabi valsartana ali hidroklorotiazida posamezno, niso pa jih opažali pri uporabi zdravila Diovan Comp:

Valsartan

Občasni

- vrtoglavica
- bolečine v trebuhu

Pogostnost neznana

- kožni izpuščaj s srbenjem ali brez njega s pridruženimi naslednjimi znaki ali simptomi: zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, povečane bezgavke in/ali gripi podobni simptomi
- izpuščaj, vijolično rdeče lise, zvišana telesna temperatura, srbenje (simptomi vnetja krvnih žil)
- znižano število trombocitov (včasih z neobičajno krvavitvijo ali modrico)
- zvišana raven kalija v krvi (včasih z mišičnimi krči, nenormalnim ritmom bitja srca)
- alergijske reakcije (s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, urtikarija, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost)
- otekanje pretežno v obraz in žrelo oziroma grlo, izpuščaj, srbenje
- zvišane vrednosti jetrnih testov
- znižana vrednost hemoglobina in odstotka eritrocitov v krvi (oboje lahko v hujših primerih sproži slabokrvnost)
- odpoved ledvic

Hidroklorotiazid

Pogosti

- srbeč izpuščaj ali druga vrsta izpuščaja
- zmanjšan apetit
- blaga slabost in bruhanje
- omedlevica, izguba zavesti pri vstajanju
- impotenca

Redki

- otekanje kože in pojavljanje mehurjev (zaradi povečane občutljivosti na sončno svetlobo)
- obstopacija, bolečine v želodcu ali črevesju, boleznijeter (rumena koža ali oči)
- nepravilno bitje srca
- glavobol
- motnje spanja
- potrto (depresija)
- znižano število trombocitov (včasih s krvavitvijo ali z modrico pod kožo)

Zelo redki

- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično rdeče lise, zvišana telesna temperatura
- srbenje ali rdečina kože
- mehurjast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih
- luščenje kože
- zvišana telesna temperatura
- izpuščaj na obrazu v povezavi z bolečinami v sklepih
- bolezen mišic
- zvišana telesna temperatura (kožni eritematozni lupus)
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha; pomanjkanje ali znižano število različnih krvnih celic
- hude alergijske reakcije
- oteženo dihanje
- pljučna okužba; zadihanost

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DIOVAN COMP

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Diovan Comp ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- [Pogoji shranjevanja – izpolni država članica]
- Ne uporabljajte zdravila Diovan Comp, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Diovan Comp

[Izpolni država članica]

Izgled zdravila Diovan Comp in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[Izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

[Izpolni država članica]