

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan forte 160 mg/12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan fortissimum 160 mg/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosan 80 mg/12,5 mg - Filmdabletten	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosan forte 160 mg / 12,5 mg - Filmdabletten	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosan 320 mg /12,5 mg - Filmdabletten	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosan fortissimum 160/25 mg - Filmdabletten	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Österrike	Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 A-1235 Wien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosan 320 mg/25 mg - Filmdabletten	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovane 80/12,5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovane 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovane 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovane 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovane 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydroklortiazid	Co- Novacard 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydroklortiazid	Co- Novacard 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Belgien	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde	valsartan + hydroklortiazid	Co- Novacard 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Bulgarien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Cypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Cypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Cypern	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tjeckien	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tjeckien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tjeckien	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tjeckien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Tjeckien	Novartis s.r.o Nagano III. U Nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tjeckien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 80 mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 160 mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 320 mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 160 mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Danmark	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Ø	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 320 mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	CO-DIOVAN	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	CO-DIOVAN 320 MG/12,5 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	CO-DIOVAN	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Estland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	CO-DIOVAN 320 MG/25 MG FILM-COATED TABLETS	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 160mg/25	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Finland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Frankrike	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankrike	valsartan + hydroklortiazid	Cotareg 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Frankrike	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankrike	valsartan + hydroklortiazid	Cotareg 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Frankrike	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, Frankrike	valsartan + hydroklortiazid	Cotareg 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Cordinate plus 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Cordinate plus 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Cordinate plus 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Cordinate plus forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Cordinate plus forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	provas 80 comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	provas 160 comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	provas 320 comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	provas 160 maxx 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Tyskland	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	provas 320 maxx 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan (80+12,5) mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan (160+12,5) mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan (320+12,5) mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan (160+25) mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan (320+25) mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydroklortiazid	Co-Dalzac (80+12.5) mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydroklortiazid	Co-Dalzac (160+12.5) mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydroklortiazid	Co-Dalzac (320+12.5) mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydroklortiazid	Co-Dalzac (160+25) mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Grekland	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 12th Km Metamorphosis GR-144 51	valsartan + hydroklortiazid	Co-Dalzac (320+25) mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Ungern	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydroklortiazid	Diovan HCT 80/12.5 mg filmtabletta	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Ungern	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydroklortiazid	Diovan HCT 160/12.5 mg filmtabletta	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Ungern	Novartis Hungaria Kft. Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest	valsartan + hydroklortiazid	Diovan HCT 160/25 mg filmtabletta	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 80mg/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 160mg/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 320mg/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 160mg/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Island	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 320mg/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydroklortiazid	Co-Tareg 80 mg/12.5 mg film-coated tablets	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Tareg 160 mg/12.5 mg film-coated tablets	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydroklortiazid	Co-Tareg 320 mg/12.5 mg film-coated tablets	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Tareg 160 mg/25 mg film-coated tablets	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Irland	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR	valsartan + hydroklortiazid	Co-Tareg 320 mg/25 mg film-coated tablets	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydroklortiazid	CORIXIL 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydroklortiazid	CORIXIL 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydroklortiazid	Cotareg 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydroklortiazid	Cotareg 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Italien	LPB Istituto Farmaceutico S.r.l. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydroklortiazid	CORIXIL 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Italien	Novartis Farma S.p.A. Largo Umberto Boccioni 1 I-21040 Origgio (VA)	valsartan + hydroklortiazid	Cotareg 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Lettland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Lettland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Lettland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Lettland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Lettland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan forte 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan forte 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Nederländerna	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan filmomhulde tabletten 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Nederländerna	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Nederländerna	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/12.5	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Nederländerna	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/25	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Nederländerna	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 Postbus 241 NL-6824 DP Arnhem	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/25	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Norge	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan (80 + 12.5 mg)	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan (160 + 12.5 mg)	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan (320 + 12.5 mg)	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan (160 + 25 mg)	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan (320 + 25 mg)	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan	80/12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosan	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosan	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosan	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Novasan	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Novasan	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Novasan	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan Forte	160 mg/25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan Forte	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosan Forte	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosan Forte	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Novasan Forte	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra	valsartan + hydroklortiazid	Co-Novasan Forte	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80 mg/12.5 mg, comprimate filmate	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160 mg/12.5 mg, comprimate filmate	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Rumänien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160 mg/25 mg, comprimat filmate	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Slovakien	Novartis s.r.o. Prague Tjeckien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Slovakien	Novartis s.r.o. Prague Tjeckien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Slovakien	Novartis s.r.o. Prague Tjeckien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/12.5 mg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Slovenien	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 320/25 mg	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diován 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diován 160mg/12.5 comprimidos recubiertos con película mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diován 320/12.5 mg comprimidos recubiertos con películamg	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Kalpress Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Kalpress Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Kalpress Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Miten Plus 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Miten Plus 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Miten Plus 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Novasán 80mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Novasán 160mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Novasán 320mg/12.5 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diován Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diován Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Angiosán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Kalpress Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Kalpress Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Miten Plus Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Miten Plus Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Novasán Forte 160mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Spanien	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona	valsartan + hydroklortiazid	Co-Novasán Forte 320mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Angiosan Comp	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby Sverige AB	valsartan + hydroklortiazid	Angiosan Comp	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Angiosan Comp	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Diovan Comp	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Angiosan Comp	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Angiosan Comp	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Sverige	Novartis Sverige AB Box 1150 SE-183 11 Täby	valsartan + hydroklortiazid	Valsartan / Hydroklortiazid Novartis	320 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 80/12.5 mg	80 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/12.5 mg	160 mg / 12,5 mg	filmdragerad tablett	oralt

<u>Medlemsstat</u> <u>EU / EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>INN</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	valsartan + hydroklortiazid	Co-Diovan 160/25 mg	160 mg / 25 mg	filmdragerad tablett	oralt

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV DIOVAN COMP MED SYNONYMER (SE BILAGA I).

Diovan Comp innehåller valsartan och hydroklortiazid. Valsartan är en oralt aktiv angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) och hydroklortiazid (HCTZ) är ett diuretikum. Kombinationen är till nytta för patienter som inte uppnår tillfredsställande blodtryckskontroll med valsartan i monoterapi. CHMP har granskat ett antal områden där det finns viktiga skillnader i produktinformationen för Diovan.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer (se bilaga III för de överenskomna terapeutiska indikationerna)

”Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna”

Uppgifterna från de kliniska fas III-studierna, 2 med faktoriell design och 6 på patienter som inte svarat på tidigare behandling, så kallade non-responders, visar att valsartan administrerat i kombination med HCTZ är effektivt för att minska blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni utan att säkerheten och toleransen påverkas negativt. Effekten av valsartan/HCTZ kvarstod under lång tid (1–3 år) utan att några betydande incidenter kunde ses jämfört med behandling under kort tid. Kombinationen av valsartan/HCTZ tolererades i allmänhet väl och profilerna för incidenter och biverkningar var i enlighet med läkemedelsklassen. Även säkerhetsprofilen för beståndsdelarna kan anses välkänd. Sammanfattningsvis förordade CHMP, i överensstämmelse med det nyligen avslutade hänskjutningsförfarandet för Cozaar Comp, att ”angiotensin-II-antagonist” ändras till ”valsartan” för denna indikation.

CHMP antog följande lydelse:

”Diovan Comp med fast doskombination är indicerat för patienter som inte uppnår tillfredsställande blodtryckskontroll med valsartan eller hydroklortiazid i monoterapi”

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringssätt

Under detta avsnitt identifierade CHMP flera områden där det förelåg oenighet.

Det första område där det förelåg oenighet gällde förslaget att anpassa doseringen för de högre dosstyrkorna där det betonades att en omedelbar övergång endast bör ske för patienter som behandlas med valsartan i monoterapi. Uppgifterna i de två studierna med faktoriell design och i ”Riktlinjer för klinisk undersökning av läkemedel vid behandling av hypertoni” ger stöd för en omedelbar övergång från monoterapi till den fasta doskombinationen av 160/25 mg eller 320/12,5–25 mg hos patienter som inte uppnår tillfredsställande blodtryckskontroll med varken valsartan eller hydroklortiazid i monoterapi.

Eftersom CHMP inte fann några särskilda motiv som stödde förslaget till en övergång från HCTZ i monoterapi till en kombinationsterapi med 160 eller 320 mg valsartan ansåg kommittén att det var bättre med en stegvis dositering.

Den andra frågan som togs upp i listan med obesvarade frågor handlade om stegvis dositering.

Eftersom vissa patienter kan uppnå blodtryckskontroll även om bara en av beståndsdelarna ökas, och med hänsyn till säkerhetsfrågor och biverkningar om en dositering med båda beståndsdelarna tillåts, rekommenderade CHMP titrering med endast en beståndsdel åt gången.

CHMP antog följande lydelse:

”Den rekommenderade dosen av Diovan Comp X mg/Y mg är en filmdragerad tablett om dagen. Dositering med var beståndsdel för sig rekommenderas. Upptitrering till nästa dos av varje beståndsdel ska alltid ske för att minska risken för hypotoni och andra incidenter.

När det är kliniskt lämpligt kan en omedelbar övergång från monoterapi till fast doskombination övervägas för patienter som inte uppnår tillfredsställande blodtryckskontroll med valsartan eller hydroklortiazid i monoterapi, under förutsättning att den rekommenderade ordningsföljden för dositeringen för beståndsdelarna var för sig följs.

Det kliniska svaret för Diovan Comp ska utvärderas efter påbörjad behandling och om blodtryckskontrollen fortfarande inte är tillfredsställande kan dosen ökas genom att öka någon av beståndsdelarna till en maximal dos av Diovan Comp 320 mg/25 mg.

Den tredje frågan som diskuterades var att användningen av både valsartan/HCTZ 160/25 och 320/25 mg i den nuvarande produktresumén enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande är begränsad till patienter vars medeldiastoliska blodtryck (MSDBP) mätt i sittande är ≥ 100 mmHg. Men enligt de europeiska riktlinjerna för behandling av hypertoni (Mancia et al., Eur Heart J 2007;28 (12):1462-536) är detta inte längre befogat. Dessutom bör även den i stort förmånliga nytta/riskprofilen för valsartan/HCTZ 160/25 och 320/25 mg beaktas.

För att utvärdera om de nuvarande begränsningarna eventuellt kunde tas bort granskade CHMP effekt- och säkerhetsdata från analyser av patientundergrupper med MSDBP < 100 mmHg respektive MSDBP ≥ 100 mmHg. Eftersom CHMP konstaterade att behandlingseffekterna var bättre hos patienterna med det högre blodtrycket vid studiestart kom man fram till att en begränsning av användningen av valsartan/HCTZ 160/25 och 320/25 mg till patienter med kraftigt förhöjt blodtryck inte längre är befogat.

Den fjärde frågan gällde tiden för maximal effekt. CHMP kom fram till att man kunde notera större minskningar av både det systoliska och diastoliska blodtrycket i studier av non-responders för alla styrkor från vecka 4 till vecka 8 jämfört med de faktoriella studierna.

Emellertid visade kliniska data att den blodtryckssänkande effekten för alla doser av valsartan/HCTZ huvudsakligen inträffar inom 2 veckor och att maximal effekt uppnås inom 4 veckor. Som stöd för dessa uppgifter lämnades två studier in, en placebokontrollerad studie och en studie av non-responders om undersökning av valsartan i monoterapi.

Sammanfattningsvis kom CHMP fram till följande lydelse: *”Den blodtryckssänkande effekten inträffade huvudsakligen inom 2 veckor. För de flesta patienterna nåddes maximal effekt inom 4 veckor. För vissa patienter kan det emellertid krävas 4–8 veckors behandling. Hänsyn bör tas till detta vid dositeringen”.*

CHMP enades om följande lydelse för endast den högre dosen:

”Om inga väsentliga tilläggs effekter kan ses med Diovan Comp 320 mg/25 mg efter 8 veckor bör behandling med ytterligare eller alternativa blodtryckssänkande läkemedel övervägas (se avsnitt 5.1)”.

När det gäller *nedsatt leverfunktion* elimineras merparten av valsartan genom leverclearance, huvudsakligen som oförändrat läkemedel i gallan. Mot bakgrund av att valsartan inte bör administreras till patienter med svårt nedsatt leverfunktion, biliär levercirros och gallstas förordade CHMP att korsreferenser till avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2 läggs till.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Det fanns betydande skiljaktigheter i kontraindikationerna.

Följande kontraindikationer förekom inte i alla medlemsstater:

- *Leverencefalopati*
- *Gallvägsobstruktion*
- *Gikt*
- *Addisons sjukdom*

Dessa kontraindikationer uteslöts i den ändrade produktinformationen eftersom CHMP fann det tillräckligt motiverat och enades om att dessa fyra kunde uteslutas.

När det gäller användning av Diovan Comp under graviditet och amning beslöt CHMP att inte ta med amning som en kontraindikation i den ändrade produktresumén.

Angiotensin-II-antagonister bör inte kontraindiceras under amning. Trots att hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölk hos människa är det inte befogat med en kontraindikation.

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighetsmått

För patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter enades CHMP om att utesluta den sista meningen i stycket eftersom det ansågs vara grundläggande kunskaper: *”Varningstecken på vätske- eller elektrolytrubbningar är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, dåsighet, rastlöshet, muskelsmärter eller kramper, muskelsvaghet, hypotoni, oliguri, takykardi och gastrointestinala rubbningar som illamående eller kräkningar”*.

CHMP förordade att texten ”hydroklortiazid kan orsaka ljusöverkänslighet” infogades i detta avsnitt med en korsreferens till avsnitt 4.8 och en varning att bisköldkörtelfunktionen bör kontrolleras. En varning för idrottare togs bort eftersom CHMP ansåg att läkemedel inte bör tas i idrottssyfte.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med valsartan och interaktioner med hydroklortiazid har i enlighet med CHMP:s rekommendationer lagts till. Vidare har ett stycke om interaktioner med tetracyklin utelämnats. När det gäller samtidigt intag av alkohol under administrering av Diovan Comp diskuterades lydelsen *potentiering av ortostatisk hypotoni kan förekomma*.

CHMP övervägde att infoga en text i detta avsnitt om transportproteiner som är inblandade i upptaget och elimineringen av valsartan och hydroklortiazid. Innehavaren av godkännandet för försäljning motiverade sitt val att inte inkludera någon text om transportproteinernas funktion i avsnitt 4.5 i produktresumén för Diovan Comp med att detta var i enlighet med resultatet av hänskjutningsförfarandet för Diovan.

CHMP enades om att den harmoniserade produktinformationen skulle innehålla interaktioner för Diovan Comp med Metformin och jodkontrastmedel.

Avsnitt 4.6 – Graviditet och amning

En harmoniserad ordalydelse om graviditet för hela klassen med angiotensin-II-antagonister infördes i oktober 2007 (Rekommendationer från arbetsgruppen för biverkningsbevakning vid EMEA om användning av ACE-hämmare och angiotensin-II-antagonister vid graviditet). Avsnitt 4.6 ändrades baserat på kommentarerna från kvalitetsgranskningen av dokumenten om Diovan och klassmärkningen för användning av angiotensin-II-antagonister under graviditet. CHMP ändrade detta avsnitt för att göra texten mera läsbar och enades om att infoga uppgifter om tiazid.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

CHMP enades om att inkludera biverkningen *njursvikt* i enlighet med produktresumén för Diovan. Det är även befogat att inkludera *svimning* i avsnitt 4.8. Enligt ”Riktlinjer för produktresuméer” listade CHMP biverkningen svimning under frekvenskategorin ”inga kända”.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

CHMP rekommenderar ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Diovan Comp med synonymer (se bilaga I), med beaktande av följande:

- Syftet med hänskjutandet var att harmonisera produktresuméerna, märkningen och bipacksedeln.
- De produktresuméer, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavaren av försäljningsgodkännandet har bedömts på grundval av den dokumentation som lagts fram och den vetenskapliga diskussionen i kommittén.

BILAGA III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 80 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 160 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 320 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 320 mg/25 mg filmdragerade tabletter

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 80 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
En tablett innehåller 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
En tablett innehåller 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.
En tablett innehåller 320 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
En tablett innehåller 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

[Kompletteras nationellt]

3. LÄKEMEDELSFORM

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Diovan Comp är ett läkemedel i fast kombination för behandling av patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll vid monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Diovan Comp X mg/Y mg är en filmdragerad tablett en gång dagligen. Dostitrering med de enskilda substanserna rekommenderas. I varje enskilt fall bör upptitrering av enstaka komponenter till nästa dos följas, för att minska risken för hypotension och andra biverkningar.

Då det är kliniskt lämpligt kan hos patienter med otillfredsställande blodtryckskontroll vid monoterapi med valsartan eller hydroklortiazid en övergång direkt från monoterapi till den fasta kombinationen övervägas, förutsatt att den rekommenderade dostitreringssekvensen för de enskilda komponenterna följs.

Klinisk respons på Diovan Comp bör utvärderas efter det att behandlingen startats och om blodtrycket förblir okontrollerat kan dosen höjas genom att öka endera av komponenterna till en högsta dos av Diovan Comp på 320 mg/25 mg.

Den blodtryckssänkande effekten är påtaglig inom 2 veckor.

Hos de flesta patienter, observeras maximal effekt inom 4 veckor. Men hos vissa patienter kan 4-8 veckors behandling behövas. Detta bör beaktas vid dostitrering.

Om ingen relevant, ytterligare effekt ses med Diovan Comp 320 mg/25 mg efter 8 veckor, bör tillägg av ytterligare ett blodtryckssänkande läkemedel eller alternativt läkemedel övervägas (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Diovan Comp kan tas oberoende av måltider och ska tas med vatten.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min). Beroende på innehållet av hydroklortiazid är Diovan Comp kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska dosen valsartan inte överstiga 80 mg (se avsnitt 4.4). Diovan Comp är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Barn

Diovan Comp rekommenderas inte till barn under 18 års ålder beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot valsartan, hydroklortiazid, andra sulfonamidderiverade läkemedel eller mot något hjälpämne.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Svårt nedsatt leverfunktion, biliär cirros och kolestas.
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), anuri.
- Behandlingsresistent hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symtomatisk hyperurikemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Elektrolytförändringar i serum

Valsartan

Samtidig medicinerings med kaliumtillägg, kaliumsparande diuretika, saltersättningar innehållande kalium eller andra medel som kan höja kaliumnivåerna (heparin etc.) rekommenderas inte. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

Hydroklortiazid

Hypokalemi har rapporterats under behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid. Frekvent kontroll av kalium i serum rekommenderas.

Behandling med tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har varit förknippad med hyponatremi och hypokloremisk alkalos. Tiazider, däribland hydroklortiazid, ökar urinutsöndringen av magnesium, vilket kan resultera i hypomagnesemi. Kalciumutsöndringen reduceras av tiaziddiuretika, vilket kan resultera i hyperkalcemi.

Hos varje patient som får behandling med diuretika bör serumelektrolyter bestämmas regelbundet med lämpligt mellanrum.

Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Patienter som får tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, ska observeras med avseende på kliniska tecken på vätske- eller elektrolytobalans.

Hos patienter med svåra natriumförluster och/eller hos svårt dehydrerade patienter, t.ex. vid behandling med höga doser diuretika, kan i sällsynta fall symtomgivande hypotoni uppträda efter att behandling med Diovan Comp påbörjats. Natriumförluster och/eller dehydrering ska korrigeras innan behandling med Diovan Comp påbörjas.

Patienter med svår kronisk hjärtsvikt eller andra tillstånd med stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter vars njurfunktion är beroende av aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår kronisk hjärtsvikt), har behandling med ACE-hämmare varit förknippad med oliguri och/eller progredierande azotemi och i sällsynta fall med akut njursvikt. Användning av Diovan Comp till patienter med svår kronisk hjärtsvikt är inte dokumenterad.

Det kan därför inte uteslutas att även användning av Diovan Comp på grund av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan vara förenad med försämring av njurfunktionen. Diovan Comp ska inte användas till dessa patienter.

Njurartärstenos

Diovan Comp ska inte användas för att behandla hypertoni hos patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller artärstenos i en kvarvarande njure eftersom urea i blodet och serumkreatinin kan öka hos dessa patienter.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism ska inte behandlas med Diovan Comp, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktiverat.

Aorta- och mitralisklaffstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati

Liksom vid behandling med andra vasodilaterande medel ska särskild försiktighet iakttagas hos patienter som lider av aorta- eller mitralisstenos eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance ≥ 30 ml/min (se avsnitt 4.2). Regelbunden kontroll av kalium-, kreatinin- och urinsyranivåerna i serum rekommenderas då Diovan Comp används till patienter med nedsatt njurfunktion.

Njurtransplantation

Det finns för närvarande inte någon erfarenhet från säker användning av Diovan Comp hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion utan kolestas ska Diovan Comp användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Andra metabola störningar

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas.

Tiazider kan minska kalciumutsöndringen i urinen och ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för bakomliggande hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Allmänt

Försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare har visat överkänslighet mot andra angiotensin II-antagonister. Patienter med allergi och astma har större sannolikhet att få överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner relaterade till både valsartan och hydroklortiazid

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

Reversibla ökning av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare och tiazider, däribland hydroklortiazid. På grund av bristande erfarenhet av samtidig användning av valsartan och litium, rekommenderas inte denna kombination. Om denna kombination visar sig vara nödvändig, rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåerna i serum.

Samtidig användning kräver försiktighet

Andra blodtryckssänkande medel

Diovan Comp kan öka effekten av andra medel med blodtryckssänkande egenskaper (t.ex. ACE-hämmare, betareceptorblockerare, kalciumflödeshämmare).

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)

Respons till pressoraminer kan möjligen vara reducerat men inte tillräckligt för att utesluta användning av dessa.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva COX 2-hämmare, acetylsalicylsyra (>3 g/dag) och icke-selektiva NSAID

NSAID kan försvaga den antihypertensiva effekten av både angiotensin II-antagonister och hydroklortiazid då de ges samtidigt. Dessutom kan samtidig användning av Diovan Comp och NSAID medföra försämring av njurfunktionen och en ökning av kalium i serum. Därför rekommenderas övervakning av njurfunktionen när behandlingen inleds, liksom adekvat hydrering av patienten.

Interaktioner relaterade till valsartan

Samtidig användning rekommenderas inte

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium och andra substanser som kan höja kaliumnivåerna

Om läkemedel som påverkar kaliumnivåerna anses nödvändigt i kombination med valsartan, rekommenderas övervakning av kaliumnivåerna i plasma.

Ingen interaktion

Vid läkemedelsinteraktionsstudier med valsartan har inga interaktioner av klinisk betydelse observerats med valsartan eller någon av följande substanser: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoxin och indometacin skulle kunna interagera med hydroklortiazidkomponenten av Diovan Comp (se interaktioner relaterade till hydroklortiazid).

Interaktioner relaterade till hydroklortiazid

Samtidig användning kräver försiktighet

Läkemedel som ger kaliumförlust och hypokalemi

(t.ex. kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G, salicylsyra och derivat därav). Om dessa läkemedel förskrivs tillsammans med kombinationen hydroklortiazid-valsartan rekommenderas övervakning av kaliumnivåerna i plasma. Dessa läkemedel kan förstärka hydroklortiazids effekt på kalium i serum (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes

- Antiarytmika klass Ia (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- Antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Vissa antipsykotika (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Andra (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet i samband med läkemedel som kan framkalla torsades de pointes.

Digitalisglykosider

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan uppträda som oönskade effekter och öka risken för digitalisinducerade hjärtarytmier.

Kalciumsalter och vitamin D

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiera ökningen av kalciumnivån i serum.

Diabetesmedel (perorala antidiabetika och insulin)

Behandling med en tiazid kan påverka glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig.

Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

Betareceptorblockerare och diazoxid

Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

Läkemedel för behandling av gikt (probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Antikolinerga medel (t.ex. atropin, biperiden)

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel, förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet.

Amantadin

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Kolestyramin och kolestipolresin

Absorption av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, är försämrade i närvaro av anjonbytarresiner.

Cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosfamid, metotrexat)

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel och potentiella deras myelosuppressiva effekt.

Icke-depolariserande muskelavslappande medel (t.ex. tubokurarin)

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av kurarederivat.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och komplikationer av gikttyp.

Alkohol, anestetika och sedativa

Potentiering av ortostatisk hypotoni kan inträffa.

Metyldopa

Enstaka fall av hemolytisk anemi hos patienter som samtidigt behandlades med metyldopa och hydroklortiazid har rapporterats.

Karbamazepin

Patienter som får hydroklortiazid samtidigt med karbamazepin kan utveckla hyponatremi. Dessa patienter ska därför upplysas om risken för hyponatremiska reaktioner och bör kontrolleras med avseende på detta.

Jodkontrastmedel

Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukten. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Valsartan

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se också avsnitt 5.3). Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni hos fostret och det nyfödda barnet.

Amning

Det finns ingen information angående användning av valsartan under amning. Hydroklortiazid utsöndras i human modersmjölk. Därför rekommenderas inte Diovan Comp under amning. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör det tas i beaktande att tillfällig yrsel eller trötthet kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Biverkningar och laboratorieresultat som rapporterats i kliniska studier och som förekom mera frekvent med valsartan plus hydroklortiazid jämfört med placebo och enskilda rapporter efter godkännandet för försäljning presenteras nedan ordnade efter organklass. Biverkningar som är kända för de enskilda substanserna då de administreras var för sig, men som inte observerats i de kliniska studierna, kan förekomma vid behandling med kombinationen valsartan/hydroklortiazid.

Biverkningarna presenteras enligt frekvens med de vanligast förekommande först enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Frekvens av biverkningar med valsartan/hydroklortiazid

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga	Dehydrering
----------------	-------------

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket sällsynta	Yrsel
Mindre vanliga	Parestesier
Ingen känd frekvens	Synkope

Ögon

Mindre vanliga	Dimsyn
----------------	--------

Öron och balansorgan

Mindre vanliga	Tinnitus
----------------	----------

Blodkär

Mindre vanliga	Hypotoni
----------------	----------

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga	Hosta
Ingen känd frekvens	Icke-kardiogent lungödem

Magtarmkanalen

Mycket sällsynta	Diarré
------------------	--------

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga	Myalgi
Mycket sällsynta	Artralgi

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens	Nedsatt njurfunktion
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Trötthet
Undersökningar	
Ingen känd frekvens	Ökad halt urinsyra i serum, ökat bilirubin och kreatinin i serum, hypokalemi, hyponatremi, stegring av ureakväve i blod, neutropeni

Tilläggsinformation om de enskilda komponenterna

Biverkningar som tidigare rapporterats för en av de enskilda komponenterna kan potentiellt även uppträda med Diovan Comp, även om de inte observerats i de kliniska studierna eller efter godkännandet för försäljning.

Tabell 2. Frekvens av biverkningar med valsartan

Blodet och lymfsystemet

Ingen känd frekvens

Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, trombocytopeni

Immunsystemet

Ingen känd frekvens

Andra överkänslighets-/allergiska reaktioner, inkluderande serumsjuka

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens

Ökning av serumkalium

Öron och balansorgan

Mindre vanliga

Svindel

Blodkärl

Ingen känd frekvens

Vaskulit

Magtarmkanalen

Mindre vanliga

Buksmärtor

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens

Förhöjda leverfunktionsvärden

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens

Angioneurotiskt ödem, utslag, klåda

Njuror och urinvägar

Ingen känd frekvens

Njursvikt

Tabell 3. Frekvens av biverkningar med hydroklortiazid

Förskrivning av hydroklortiazid har varit omfattande i många år, ofta i högre doser än dem som ingår i Diovan Comp. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med monoterapi av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid.

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta

Trombocytopeni, ibland med purpura

Mycket sällsynta

Agranulocytos, leukopeni, hemolytisk anemi, benmärgsdepression

Immunsystemet

Mycket sällsynta

Överkänslighetsreaktioner

Psykiska störningar

Sällsynta

Depression, sömnstörningar

Central och perifera nervsystemet

Sällsynta

Huvudvärk

Hjärtat

Sällsynta

Hjärtarytmier

Blodkärl

Vanliga

Postural hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta

Andnödssyndrom, inkluderande pneumonit och lungödem

Magtarmkanalen

Vanliga

Aptitlöshet, lätt illamående och kräkningar

Sällsynta

Förstoppning, besvär från magtarmkanalen

Mycket sällsynta

Pankreatit

Lever och gallvägar

Sällsynta

Intrahepatisk kolestas eller gulsot

Hud och subkutan vävnad

Vanliga

Urtikaria och andra former av utslag

Sällsynta

Fotosensibilisering

Mycket sällsynta

Nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys, kutana lupus erythematosus-likartade reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga

Impotens

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av valsartan kan ge uttalad hypotoni, som kan leda till en lägre medvetandegrad, cirkulatorisk kollaps och/eller chock. Dessutom kan följande tecken och symtom förekomma orsakade av överdosering av hydroklortiazidkomponenten: illamående, somnolens, hypovolemi och elektrolytstörningar åtföljda av hjärtarytmier och muskelkramper.

Behandling

De terapeutiska åtgärderna beror på tidpunkten för intag och symtomens typ och svårighetsgrad. Det är av största vikt att cirkulationen stabiliseras.

Om hypotoni uppstår ska patienten läggas ner och salt och vätsketillägg ska ges snabbt.

Valsartan kan inte elimineras med hjälp av hemodialys på grund av dess starka bindning till plasma, medan clearance av hydroklortiazid kan uppnås med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, valsartan och diuretika, ATC-kod: C09D A03.

Valsartan/hydroklortiazid

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med hydroklortiazid 12,5 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) jämfört med hydroklortiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) och hydroklortiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (60 %) jämfört med hydroklortiazid 12,5 mg (25 %) och hydroklortiazid 25 mg (27 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 80 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) jämfört med valsartan 80 mg (3,9/5,1 mmHg) och valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg).

Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BP <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (51 %) jämfört med valsartan 80 mg (36 %) och valsartan 160 mg (37 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design jämfördes olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) observerades med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) jämfört med placebo (1,9/4,1 mmHg) och både hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) och valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 80/12,5 mg (64 %) jämfört med placebo (29 %) and hydroklortiazid (41 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med hydroklortiazid 12,5 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (BT <140/90 mmHg eller systoliskt blodtryck (SBT) sänkning med ≥ 20 mmHg eller diastoliskt blodtryck (DBT) sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (50 %) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 160 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) både med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) jämfört med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Skillnaden i blodtrycksreduktion mellan doserna 160/25 mg och 160/12,5 mg var även statistiskt signifikant. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (68 %) och 160/12,5 mg (62 %) jämfört med valsartan 160 mg (49 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design jämfördes olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) observerades med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) och 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) jämfört med placebo (1,9/4,1 mmHg) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) och valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (81 %) och valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (76 %) jämfört med placebo (29 %) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %), och valsartan 160 mg (59 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med hydroklortiazid 12,5 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (BT <140/90 mmHg eller systoliskt blodtryck (SBT) sänkning med ≥ 20 mmHg eller diastoliskt blodtryck (DBT) sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (50 %) jämfört med hydroklortiazid 25 mg (25 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 160 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) både med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) jämfört med valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Skillnaden i blodtrycksreduktion mellan doserna 160/25 mg och 160/12,5 mg var även statistiskt signifikant. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på

behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (68 %) och 160/12,5 mg (62 %) jämfört med valsartan 160 mg (49 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design jämfördes olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) observerades med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) och 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) jämfört med placebo (1,9/4,1 mmHg) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) och valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 160/25 mg (81 %) och valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 mg (76 %) jämfört med placebo (29 %) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (41 %), hydroklortiazid 25 mg (54 %), och valsartan 160 mg (59 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 320 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) både med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) jämfört med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Skillnaden i sänkningen av systoliskt blodtryck mellan doserna 320/25 mg och 320/12,5 mg var även statistiskt signifikant. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (75 %) och 320/12,5 mg (69 %) jämfört med valsartan 320 mg (53 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design jämfördes olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) observerades med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) och 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) jämfört med placebo (7,0/5,9 mmHg) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (14,5/10,8 mmHg) och valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (85 %) och 320/12,5 mg (83 %) jämfört med placebo (45 %) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (60 %), hydroklortiazid 25 mg (66 %), och valsartan 320 mg (69 %).

I en dubbelblind, randomiserad, aktivkontrollerad, klinisk studie på patienter som inte kontrollerats tillfredsställande med valsartan 320 mg observerades signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) både med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) och valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) jämfört med valsartan 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Skillnaden i sänkningen av systoliskt blodtryck mellan doserna 320/25 mg och 320/12,5 mg var även statistiskt signifikant. Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (75 %) och 320/12,5 mg (69 %) jämfört med valsartan 320 mg (53 %).

I en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, klinisk studie med faktoriell design jämfördes olika doskombinationer av valsartan/hydroklortiazid med respektive komponent. Signifikant större genomsnittliga sänkningar i systoliskt/diastoliskt blodtryck (BT) observerades med kombinationen valsartan/hydroklortiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) och 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) jämfört med placebo (7,0/5,9 mmHg) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg), hydroklortiazid 25 mg (14,5/10,8 mmHg) och valsartan 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Dessutom svarade en signifikant större andel patienter på behandlingen, (diastoliskt BT <90 mmHg eller sänkning med ≥ 10 mmHg), med valsartan/hydroklortiazid 320/25 mg (85 %) och 320/12,5 mg (83 %) jämfört med placebo (45 %) och respektive monoterapi, dvs. hydroklortiazid 12,5 mg (60 %), hydroklortiazid 25 mg (66 %), och valsartan 320 mg (69 %).

Dosberoende reduktion av serumkalium förekom i kontrollerade kliniska studier med kombinationen valsartan/hydroklortiazid. Reduktionen av serumkalium var vanligare hos patienter som fick 25 mg hydroklortiazid än 12,5 mg. I kontrollerade kliniska studier med valsartan/hydroklortiazid försvagades hydroklortiazids kaliumsänkande effekt av valsartans kaliumsparande effekt.

Fördelaktiga effekter av kombinationen valsartan/hydroklortiazid på kardiovaskulär mortalitet och morbiditet är för närvarande okända.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid minskar risken för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Valsartan

Valsartan är en oralt aktiv och specifik angiotensin II (Ang II)-receptorantagonist. Det verkar selektivt på AT₁-receptorsubtypen, som förmedlar de kända effekterna av angiotensin II. De ökade plasmanivåerna av Ang II efter AT₁-receptorblockad med valsartan kan stimulera den oblockerade AT₂-receptorn, vilket tycks motverka effekten av AT₁-receptorn. Valsartan utövar ingen partiell agonistisk aktivitet på AT₁-receptorn och har mycket (ungefär 20 000 gånger) större affinitet för AT₁-receptorn än för AT₂-receptorn. Valsartan binder inte till och blockerar inte andra hormonreceptorer eller jonkanaler som är av betydelse för kardiovaskulär reglering.

Valsartan hämmar inte ACE, även kallat kininas II, som omvandlar Ang I till Ang II och bryter ned bradykinin. Eftersom de inte har någon effekt på ACE och inte potentierar bradykinin eller substans P, är det osannolikt att angiotensin II-antagonister är förknippade med hosta. I kliniska prövningar där valsartan jämfördes med ACE-hämmare var incidensen av torrhosta signifikant ($p < 0,05$) lägre hos patienter som behandlades med valsartan (2,6 %) än hos patienter som behandlades med en ACE-hämmare (7,9 %). I en klinisk prövning på patienter med anamnes på torrhosta vid behandling med ACE-hämmare, förekom hosta hos 19,5 % av patienterna i prövningen som fick valsartan och 19,0 % av dem som fick ett tiaziddiuretikum, jämfört med 68,5 % av dem som behandlades med en ACE-hämmare ($p < 0,05$).

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni sker en reduktion av blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

Efter oral administrering av engångsdos av valsartan ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar, vilken är maximal inom 4 till 6 timmar. Effekten kvarstår i 24 timmar efter administrering. Vid upprepad administrering uppnås i allmänhet den maximala blodtryckssänkande effekten med alla doser inom 2-4 veckor och denna kvarstår vid långtidsbehandling. Vid kombination med hydroklortiazid erhålls en signifikant ytterligare sänkning av blodtrycket.

Plötslig utsättning av valsartan har inte varit förknippad med någon rekyleffekt ("reboundfenomen") när det gäller hypertoni eller några andra kliniska biverkningar.

Hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes och mikroalbuminuri har valsartan visat sig reducera albuminutsöndringen i urin. I studien MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) undersöktes reduktionen av albuminutsöndring i urin (UAE) vid behandling med valsartan (80–160 mg en gång dagligen) jämfört med amlodipin (5–10 mg en gång dagligen) hos 332 patienter med typ 2-diabetes (genomsnittlig ålder: 58 år; 265 män) med mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalt eller högt blodtryck och bevarad njurfunktion (blodkreatinin < 120 µmol/l). Vid 24 veckor hade UAE minskat ($p < 0,001$) med 42 % (–24,2 µg/min; 95 % KI: –40,4 till –19,1) med valsartan och ca 3 % (–1,7 µg/min; 95 % KI: –5,6 till 14,9) med amlodipin trots likartade frekvenser av blodtryckssänkning i båda grupperna.

I studien DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) undersöktes ytterligare effekten av valsartan när det gällde att reducera UAE hos 391 hypertonipatienter (BT=150/88 mm Hg) med typ 2-diabetes, albuminuri (medelvärde=102 µg/min; 20–700 µg/min) och bevarad njurfunktion (genomsnittligt serumkreatinin = 80 µmol/l). Patienterna randomiserades till att få en av 3 doser av valsartan (160, 320 och 640 mg en gång dagligen) och de behandlades i 30 veckor. Syftet med studien var att fastställa optimal dos av valsartan för reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes. Vid 30 veckor var den procentuella förändringen av UAE signifikant reducerad med 36 % jämfört

med utgångsvärdet vid behandling med valsartan 160 mg (95 % KI: 22 till 47 %) och med 44 % vid behandling med valsartan 320 mg (95 % KI: 31 till 54 %). Man drog slutsatsen att 160–320 mg valsartan gav kliniskt relevant reduktion av UAE hos hypertonipatienter med typ 2-diabetes.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika utövar främst sin effekt i njurens distala tubuli. En receptor med hög affinitet i njurbarken har visat sig vara det primära bindningsstället för tiaziddiuretikas aktivitet och hämning av NaCl-transporten i distala tubuli. Tiazider verkar genom hämning av Na^+Cl^- -symportern, möjligen genom att konkurrera om Cl^- -bindningsstället, vilket i sin tur påverkar mekanismer för elektrolytreabsorptionen: direkt genom en ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär lika stor grad och indirekt genom den diuretiska verkan som reducerar plasmavolymen. Konsekvensen blir en ökad reninaktivitet i plasma, ökad aldosteronsekretion och kaliumförlust i urinen samt reduktion av kaliumnivå i serum. Renin-aldosteronsteget medieras av angiotensin II, därför ger samtidig administrering av valsartan en mindre uttalad reduktion av serumkalium än med hydroklortiazid i monoterapi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Valsartan/hydroklortiazid

Den systemiska tillgängligheten av hydroklortiazid reduceras med cirka 30 % då det ges tillsammans med valsartan. Kinetiken av valsartan påverkas inte nämnvärt vid samtidig administrering av hydroklortiazid. Den observerade interaktionen har ingen inverkan på användningen av kombinationen valsartan/hydroklortiazid, eftersom de kontrollerade kliniska studierna har visat en tydlig blodtryckssänkande effekt, större än den som erhålls med de båda läkemedlen var för sig eller med placebo.

Valsartan

Absorption

Efter oral administrering av valsartan ensamt, uppnås maximal plasmakoncentration av valsartan efter 2–4 timmar. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 %. När valsartan ges tillsammans med föda, minskar exponeringen (mätt som AUC) för valsartan med ca 40 % och maximal plasmakoncentration (C_{max}) med ca 50 %. Plasmakoncentrationerna av valsartan från ca 8 timmar efter administrering är dock desamma med eller utan födointag. Denna minskning av AUC är dock inte förknippad med någon kliniskt signifikant minskad terapeutisk effekt och valsartan kan därför ges antingen med eller utan föda.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state efter intravenös administrering av valsartan är ca 17 liter, vilket indikerar att valsartan inte distribueras i vävnaderna i så stor utsträckning. Valsartan är i hög grad bundet till serumproteiner (94–97 %), främst serumalbumin.

Biotransformation

Valsartan biotransformeras inte i så stor utsträckning, eftersom endast ca 20 % av dosen återfinns som metaboliter. En hydroximetabolit har identifierats i plasma i låga koncentrationer (mindre än 10 % av valsartans AUC). Denna metabolit är farmakologiskt inaktiv.

Utsöndring

Valsartan visar multiexponentiell avtagande kinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ timme och $t_{1/2\beta}$ ca 9 timmar). Valsartan elimineras främst i feces (ca 83 % av dosen) och i urinen (ca 13 % av dosen), främst som oförändrad substans. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance ca 2 liter/timme och dess njureclearance är 0,62 liter/timme (ca 30 % av totalclearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

Hydroklortiazid

Absorption

Absorptionen av hydroklortiazid efter en oral dos är snabb (t_{max} ca 2 timmar) och är lika för både suspension- och tablettformuleringen. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 60–80 % efter

oral administrering. Administrering med föda har rapporterats att såväl öka som minska den systemiska tillgängligheten av hydroklortiazid jämfört med administrering vid fasta. Storleken av dessa effekter är liten och har ringa klinisk betydelse. Den genomsnittliga AUC-ökningen är linjär och proportionell mot dosen i det terapeutiska området. Kinetiken av hydroklortiazid förändras inte vid upprepad dosering och ackumuleringen är ytterst liten vid dosering en gång om dagen.

Distribution

Distribution och elimination har generellt beskrivits ha en bi-exponentiellt avtagande kinetik. Den apparenta distributionsvolymen är 4-8 l/kg.

Hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras även i erythrocyter, cirka 1,8 gånger högre än i plasma.

Utsöndring

Mer än 95 % av den absorberade dosen av hydroklortiazid utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli. Den terminala halveringstiden är 6-15 timmar.

Särskilda patientgrupper

Äldre

En något högre systemisk exponering för valsartan observerades hos vissa äldre personer jämfört med yngre. Detta har dock inte visat sig ha någon klinisk betydelse.

Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med kreatininclearance 30-70 ml/min vid rekommenderad dos av Diovan Comp.

Det finns ingen dokumentation för Diovan Comp på patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) och patienter som får dialys. Valsartan binds i hög grad till plasmaproteiner och kan inte elimineras med dialys, medan hydroklortiazid kan elimineras med hjälp av dialys.

Renal clearance av hydroklortiazid utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli. Som kan förväntas för en substans som nästan helt elimineras via njurarna är njurfunktionen av stor betydelse för hydroklortiazids kinetik (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

En farmakokinetikstudie på patienter med lätt (n=6) till måttligt (n=5) nedsatt leverfunktion visade att exponeringen för valsartan var ungefär dubbelt så stor som för friska försökspersoner.

Det finns inga tillgängliga data avseende användning av valsartan till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Leversjukdom påverkar inte farmakokinetiken av hydroklortiazid i någon betydande grad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den potentiella toxiciteten av kombinationen valsartan/hydroklortiazid vid peroral tillförsel studerades på råttor och vit silkesapa i studier på upp till sex månader. Inga fynd kom fram som kunde utesluta användning i terapeutiska doser till människa.

De förändringar som erhöles med kombinationen i långtidstoxicitetsstudier orsakades med största sannolikhet av valsartan. Det toxikologiska målorganet var njuren, med en mer uttalad reaktion hos vit silkesapa än hos råttor. Kombinationen gav upphov till njurskada (nefropati med tubulär basofili, förhöjda värden av urea i plasma, kreatinin i plasma och kalium i serum, ökning av urinvolymen och elektrolyter i urinen vid doser från 30 mg/kg/dag av valsartan + 9 mg/kg/dag av hydroklortiazid till

råtta och 10 + 3 mg/kg/dag till vit silkesapa). Dessa effekter orsakades förmodligen av ändrad renal hemodynamik. Dessa doser hos råtta motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,3 respektive 1,2 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Höga doser av kombinationen valsartan/hydroklortiazid gav upphov till sänkning av erythrocytindex (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit, vid doser från 100 + 31 mg/kg/dag till råtta och 30 + 9 mg/kg/dag till vit silkesapa). Dessa doser hos råtta motsvarar 3,0 respektive 12 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Hos vit silkesapa observerades skador på ventrikelslemhinnan (vid doser från 30 + 9 mg/kg/dag). Kombinationen gav också upphov till hyperplasi i afferenta arterioler i njuren (vid doser från 600 + 188 mg/kg/dag hos råtta och från 30 + 9 mg/kg/dag hos vit silkesapa). Dessa doser hos vit silkesapa motsvarar 0,9 respektive 3,5 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². Dessa doser hos råtta motsvarar 18 respektive 73 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa av valsartan och hydroklortiazid baserat på mg/m². (Beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag valsartan i kombination med 25 mg/dag hydroklortiazid och en patient som väger 60 kg).

Ovannämnda effekter tycks vara orsakade av den farmakologiska effekten av höga doser av valsartan (blockad av angiotensin II-inducerad hämning av reninfrisättningen med stimulering av reninproducerande celler) och uppträder också med ACE-hämmare. Dessa fynd tycks sakna relevans för användning av terapeutiska doser av valsartan på människa.

Kombinationen valsartan/hydroklortiazid har inte utvärderats med avseende på mutagenitet, kromosomskada eller karcinogenitet, eftersom inga tecken på interaktion mellan de båda substanserna föreligger. Sådana utvärderingar har dock gjorts för valsartan och hydroklortiazid var för sig, och dessa gav inte belägg för mutagenitet, kromosomskada eller karcinogenitet.

Hos råtta ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råtta (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m² (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg). Liknande fynd har observerats för kombinationen valsartan/hydroklortiazid hos råtta och kanin. Studier av embryonal-fetal utveckling (Segment II) med valsartan/hydroklortiazid hos råtta och kanin gav inte belägg för teratogenitet men fostertoxicitet i samband med maternell toxicitet observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

[Kompletteras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 80 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 160 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 320 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 320 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Valsartan/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 80 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
En filmdragerad tablett innehåller 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
En filmdragerad tablett innehåller 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.
En filmdragerad tablett innehåller 320 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.
En filmdragerad tablett innehåller 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

[Kompletteras nationellt]

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 80 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 160 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 320 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) 320 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Valsartan/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

[Kompletteras nationellt]

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) **80 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter**

Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) **160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter**

Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) **160 mg/25 mg filmdragerade tabletter**

Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) **320 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter**

Diovan Comp och associerade namn (se bilaga I) **320 mg/25 mg filmdragerade tabletter**

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Valsartan/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Diovan Comp är och vad det används för
2. Innan du tar Diovan Comp
3. Hur du tar Diovan Comp
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Diovan Comp ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD DIOVAN COMP ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Diovan Comp filmdragerade tabletter innehåller två verksamma substanser, valsartan och hydroklortiazid. Båda substanserna bidrar till att kontrollera högt blodtryck.

- **Valsartan** tillhör en läkemedelsgrupp som kallas ”angiotensin II-receptorblockerare” och används för att sänka förhöjt blodtryck. Angiotensin II är ett ämne som finns i kroppen och som drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Valsartan verkar genom att hämma effekten av angiotensin II. Detta leder till att kärlen vidgar sig och blodtrycket sjunker.
- **Hydroklortiazid** tillhör en läkemedelsgrupp som kallas tiaziddiuretika (kallas även vätskedrivande medel). Hydroklortiazid ökar urinproduktionen, vilket också sänker blodtrycket.

Diovan Comp används för att behandla högt blodtryck som inte kan sänkas tillräckligt med bara en av substanserna.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärta och kärl. Om det inte behandlas kan det skada blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna, och leda till slaganfall (stroke), hjärtsvikt eller njursvikt. Högt blodtryck ökar risken för hjärtinfarkt. En sänkning av blodtrycket till normal nivå minskar risken för dessa sjukdomar.

2. INNAN DU TAR DIOVAN COMP

Ta inte Diovan Comp

- om du är allergisk (överkänslig) mot valsartan, hydroklortiazid, sulfonamidderivat (substanser som är kemiskt besläktade med hydroklortiazid) eller mot något av övriga innehållsämnen i Diovan Comp.

- om du är gravid: Gravida kvinnor ska inte använda Diovan Comp under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Diovan Comp), se Graviditet och amning).
- om du har **svår** leversjukdom.
- om du har **svår** njursjukdom.
- om du inte kan tömma blåsan.
- om du behandlas med en konstgjord njure.
- om ditt kalium- eller natriumvärde i blodet är lägre än normalt eller om kalciumvärdet i blodet är högre än normalt trots behandling.
- om du har gikt.

Om något av ovanstående gäller dig ska du inte ta detta läkemedel. Tala med din läkare.

Var särskilt försiktig med Diovan Comp

- om du tar kaliumsparande läkemedel, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium eller andra läkemedel som ökar mängden kalium i blodet, till exempel heparin. Din läkare kan behöva kontrollera mängden kalium i blodet regelbundet.
- om du har lågt kaliumvärde i blodet.
- om du har diarré eller svåra kräkningar.
- om du tar höga doser av vätskedrivande tabletter (diuretika) .
- om du har en allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har förträngning i njurartärerna.
- om du nyligen har genomgått njurtransplantation (fått en ny njure).
- om du har hyperaldosteronism. Detta är en sjukdom där dina binjurar bildar för mycket av hormonet aldosteron. Om detta gäller dig, bör inte Diovan Comp användas.
- om du har lever- eller njursjukdom.
- om du har feber, utslag och ledsmärta, som kan vara tecken på systemisk lupus erythematosus (SLE, en så kallad autoimmun sjukdom).
- om du har diabetes, gikt, höga kolesterolvärden eller höga blodfetter i blodet.
- om du fått en allergisk reaktion vid användning av andra blodtryckssänkande medel som tillhör denna läkemedelsgrupp (angiotensin II-receptorblockerare) eller om du har allergi eller astma.
- det kan öka hudens känslighet för sol.

Användning av Diovan Comp till barn och ungdomar (yngre än 18 år) rekommenderas inte.

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Diovan Comp rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador, se Graviditet och amning.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Behandlingseffekten kan påverkas om Diovan Comp tas tillsammans med vissa andra läkemedel. Det kan vara nödvändigt att ändra dos, vidta andra försiktighetsåtgärder eller i vissa fall avbryta behandlingen med ett av läkemedlen. Detta gäller särskilt för följande läkemedel:

- litium, ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av psykisk sjukdom
- läkemedel som påverkar eller kan påverkas av kaliumvärdet i blodet, t.ex. digoxin, ett läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen, vissa läkemedel mot psykos
- andra läkemedel som kan öka mängden kalium i blodet, t.ex. kaliumtillägg, saltersättningsmedel som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel, heparin
- andra läkemedel som kan sänka mängden kalium i blodet, t.ex. kortikosteroider, vissa laxermedel

- andra diuretika (vätskedrivande medel), läkemedel mot gikt, t.ex. allopurinol, D-vitamin och kalciumtillägg, diabetesmedel (oral medel eller insuliner)
- andra blodtryckssänkande läkemedel, t.ex. betablockare eller metyldopa, eller läkemedel som drar ihop blodkärlen eller stimulerar hjärtat, t.ex. noradrenalin eller adrenalin
- läkemedel som ökar blodsockret, t.ex. diazoxid
- läkemedel mot cancer, t.ex. metotrexat eller cyklofosfamid
- smärtlindrande medel
- läkemedel mot ledinflammation (artrit)
- muskelavslappande medel, t.ex. tubokurarin
- antikolinerga läkemedel, t.ex. atropin eller biperiden
- amantadin (ett medel som används för att förhindra influensa)
- kolestyramin och kolestipol (läkemedel som används vid höga värden på blodfetter)
- ciklosporin, ett läkemedel som används vid organtransplantation för att förhindra avstötning
- vissa antibiotika (tetracykliner), bedövningsmedel och lugnande medel
- karbamazepin, ett läkemedel mot kramper.

Intag av Diovan Comp med mat och dryck

Du kan ta Diovan Comp oberoende av måltider.

Undvik att ta alkohol tills du har talat med din läkare. Alkohol kan sänka blodtrycket ytterligare och/eller öka risken för att du blir yr eller svimmar.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

- **Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare.**
Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Diovan Comp före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Diovan Comp bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.
- **Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma.**
Diovan Comp rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Innan du kör fordon, använder verktyg eller maskiner, eller utför aktiviteter som kräver koncentration, se till att du vet hur Diovan Comp påverkar dig. Liksom många andra läkemedel för behandling av högt blodtryck kan Diovan Comp i sällsynta fall orsaka yrsel och påverka koncentrationsförmågan.

Viktig information om vissa innehållsämnen i Diovan Comp

[Kompletteras nationellt]

3. HUR DU TAR DIOVAN COMP

Ta alltid Diovan Comp enligt läkarens anvisningar. Det kommer att ge det bästa resultatet och minskar risken för biverkningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Personer med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många känner sig som vanligt. Det är därför viktigt att du går på dina läkarbesök som planerat även om du känner dig bra.

Din läkare talar om för dig hur många Diovan Comp tabletter som du ska ta. Beroende på behandlingsresultatet kan läkaren höja eller sänka dosen.

- Vanlig dos av Diovan Comp är en tablett per dag.
- Ändra inte dosen eller avbryt behandlingen utan att rådgröra med läkaren.

- Läkemedlet ska tas vid samma tidpunkt varje dag, vanligen på morgonen.
- Du kan ta Diovan Comp oberoende av måltid.
- Svälj Diovan Comp med ett glas vatten.

Om du har tagit för stor mängd av Diovan Comp

Om du får svår yrsel och/eller svimmar, lägg dig ned och kontakta omedelbart läkare. Om du av misstag har tagit för många tabletter, kontakta läkare, apotek eller sjukhus.

Om du har glömt att ta Diovan Comp

Om du glömmar ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Om det snart är tid för nästa dos, hoppa då över den missade dosen.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Diovan Comp

Om du slutar din behandling med Diovan Comp kan ditt höga blodtryck förvärras. Sluta inte att ta din medicin om inte din läkare säger till dig att sluta.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Diovan Comp orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Dessa biverkningar kan förekomma i vissa frekvenser, som definieras enligt följande:

- mycket vanliga: drabbar fler än 1 av 10 användare
- vanliga: drabbar 1 till 10 av 100 användare
- mindre vanliga: drabbar 1 till 10 av 1 000 användare
- sällsynta: drabbar 1 till 10 av 10 000 användare
- mycket sällsynta: drabbar färre än 1 av 10 000 användare
- ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräver omedelbar medicinsk vård:

Du ska kontakta din läkare omedelbart om du får symtom på angioödem, såsom:

- svullet ansikte, tunga eller svalg
- svårighet att svälja
- nässelutslag och svårighet att andas.

Andra biverkningar är:

Mindre vanliga

- hosta
- lågt blodtryck
- yr i huvudet
- uttorkning (med symtom som törst, torrhet i munnen och på tungan, sällan behöva tömma blåsan, mörkfärgad urin, torr hud)
- smärta i musklerna
- trötthet
- stickningar och domningar
- dimsyn
- brusande och surrande i öronen

Mycket sällsynta

- yrsel

- diarré
- smärta i lederna

Ingen känd frekvens

- svårigheter att andas
- betydligt minskad urinmängd
- lågt natriumvärde i blodet (ibland med illamående, trötthet, förvirring, olustkänsla, kramper)
- lågt kaliumvärde i blodet (ibland med muskelsvaghet, muskelkramper, onormal hjärtrytm)
- lågt värde på vita blodkroppar i blodet (med symtom som feber, hudinfektioner, ont i halsen eller munsår på grund av infektion, svaghet)
- förhöjt bilirubinvärde i blodet (vilket i allvarliga fall kan ge gul hud och gula ögon)
- förhöjda värden på ureakväve och kreatinin i blodet (vilket kan tyda på försämrad njurfunktion)
- förhöjt urinsyravärde i blodet (vilket i allvarliga fall kan utlösa gikt)
- synkope (svimning)

Biverkningar som rapporterats för valsartan eller hydroklortiazid var för sig men som inte observerats för Diovan Comp:

Valsartan

Mindre vanliga

- känsla av att snurra
- smärta i buken

Ingen känd frekvens

- hudutslag med eller utan klåda tillsammans med något av följande symtom: feber, smärta i lederna, smärta i musklerna, svullna lymfkörtlar och/eller influensaliknande symtom
- utslag, rödlila-röda fläckar, feber, klåda (symtom på inflammation i blodkärlen)
- lågt värde på blodplättar (ibland med ovanliga blödningar eller blåmärken)
- högt kaliumvärde i blodet (ibland med muskelkramper, onormal hjärtrytm)
- allergiska reaktioner (med symtom som utslag, klåda, näselfeber, svårighet att andas eller svårighet att svälja, yrsel)
- svullnad framförallt i ansikte och svalg, utslag, klåda
- förhöjda leverfunktionsvärden
- minskat hemoglobinvärde och minskad andel röda blodkroppar i blodet (båda kan i allvarliga fall ge blodbrist (anemi))
- njursvikt

Hydroklortiazid

Vanliga

- kliande utslag och andra typer av utslag
- minskad aptit
- lätt illamående och kräkningar
- matthet, svimning då man reser sig upp
- impotens

Sällsynta

- svullnad och blåsor på huden (på grund av ökad känslighet för sol)
- förstoppning, obehag i mage och tarm, leverstörningar (gul hud eller gula ögon)
- oregelbundna hjärtslag
- huvudvärk
- sömnstörningar
- nedstämdhet (depression)

- lågt värde på blodplättar (ibland med blödning eller blåmärken under huden)

Mycket sällsynta

- inflammation i blodkärlen med symtom som utslag, rödlila-röda fläckar, feber
- klåda eller röd hud
- blåsor på läpparna, ögonen eller munnen
- hudavlossning
- feber
- utslag i ansiktet förenat med smärta i lederna
- muskelsjukdom
- feber (kutan lupus erythematosus)
- svår smärta i övre delen av magen; brist på eller låga värden på olika blodkroppar
- allvarliga allergiska reaktioner
- svårighet att andas
- lunginfektion; andfåddhet

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR DIOVAN COMP SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- [Förvaringsanvisningar - Kompletteras nationellt]
- Använd inte en Diovan Comp förpackning som är skadad eller visar tecken på att ha öppnats tidigare.
- Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

[Kompletteras nationellt]

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

[Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]