

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VCL”.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleankeltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VDL”.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VEL”.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Ruskeankeltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VHL”.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Ruskeankeltainen, soikeahko, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”VFL”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito korvaavana hoitona niillä aikuispotilailla, joiden verenpaine on jo hallinnassa amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin (HCT) yhdistelmällä, käytettynä joko yksittäin tai yhdistelmähoitona, johon on lisätty yksi yksittäinen valmiste.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut Dafiro HCT -annos on yksi tabletti vuorokaudessa, mieluiten aamuisin otettuna.

Ennen Dafiro HCT -hoitoon siirtymistä potilaan verenpaineen tulisi olla hallinnassa valmisteeseen sisältämällä vaikuttavilla aineilla, kun niitä käytetään samanaikaisesti vakiintuneilla annoksilla. Dafiro HCT -annoksen tulee perustua siirtymävaiheessa käytössä olleisiin vaikuttavien aineiden annoksiin.

Dafiro HCT -valmisteen suurin suositeltu annos on 10 mg/320 mg/25 mg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen sisältämän hydroklooritiatsidin vuoksi Dafiro HCT on vasta-aiheinenpotilaille, joilla on anuria (ks. kohta 4.3) ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Valmisteen sisältämän valsartaanin vuoksi Dafiro HCT -hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia, joten Dafiro HCT ei sovi tämän potilasryhmän hoitoon (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kun sopivien maksan vajaatoimintaa sairastavien verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa Dafiro HCT-valmisteseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiinikomponenttia tulee käyttää.

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti

Dafiro HCT -tablettien käytöstä, etenkin suurimmalla annoksella, on vähän kokemusta sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurimmalla Dafiro HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg.

Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Iäkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Dafiro HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska saatavilla oleva tieto tässä potilasryhmässä on rajoitettua. Kun sopivien iäkkäiden verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa Dafiro HCT-valmisteeseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiinikomponenttia tulee käyttää.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Dafiro HCT:tä pediatristen potilaiden (alle 18-vuotiaille potilaille) hoitoon essentiaalisessa hypertensiossa.

Antotapa

Suun kautta.

Dafiro HCT voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kanssa aina samaan aikaan päivästä, mieluiten aamuisin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamidin johdannaisille, dihydropyridiini johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Maksan vajaatoiminta, sappikirroosi tai kolestaasi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), anuria ja dialyysihoito.
- Dafiro HCT -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Vaikeahoitoinen hypokalemia, hyponatremia, hyperkalsemia tai oireinen hyperurikemia.
- Vaikea hypotensio.
- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia ja vaikea-asteinen aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Natriumin puute ja/tai nestehukka

Liiallista hypotensiota, ortostaattinen hypotensio mukaan lukien, havaittiin kohtalaista tai vaikeaa komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla potilailla tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 1,7 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet suurinta Dafiro HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg), verrattuna 1,8 %:iin valsartaania/hydroklooritiatsidia (320 mg/25 mg) saaneista potilaista, 0,4 %:iin amlodipiinia/valsartaania (10 mg/320 mg) saaneista potilaista ja 0,2 %:iin hydroklooritiatsidia/amlodipiinia (25 mg/10 mg) saaneista potilaista.

Natriumin puutteesta ja/tai nestehukasta kärsivillä potilailla, kuten suuria diureettiannoksia saavilla potilailla, voi ilmetä symptomaattista hypotensiota Dafiro HCT -hoidon aloittamisen jälkeen. Dafiro HCT -valmistetta tulee käyttää vasta sen jälkeen kun olemassa oleva natriumin puutos ja/tai nestehukka on korjattu.

Jos Dafiro HCT -hoidon aikana ilmenee voimakasta hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

Seerumin elektrolyyttimuutokset

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Dafiro HCT -valmisteella tehdyssä kontrolloidussa tutkimuksessa 320 mg:n valsartaaniannoksen ja 25 mg:n hydroklooritiatsidiannoksen vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumpitoisuuteen lähes tasapainottivat toistensa vaikutuksen monilla potilailla. Muilla potilailla jommankumman vaikutus saattoi olla hallitsevampi. Mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi tulee seerumin elektrolyytit määrittää asianmukaisin väliajoin.

Seerumin elektrolyytti-, ja etenkin kaliumarvot, on määritettävä säännöllisesti asianmukaisin väliajoin mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden havaitsemiseksi erityisesti, jos potilaalla on muita riskitekijöitä, kuten munuaisten toiminnan heikkenemistä, hoito muilla lääkevalmisteilla tai hänellä on aiemmin esiintynyt elektrolyyttihäiriöitä.

Valsartaani

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden mahdollisesti seerumin kaliumpitoisuuksia suurentavien aineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Kaliumarvoja on seurattava asianmukaisesti.

Hydroklooritiatsidi

Dafiro HCT -hoito tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hypokalemia ja mahdollisesti samanaikaisesti ilmenevä hypomagnesemia on korjattu. Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hypokalemiaa tai pahentaa olemassa olevaa hypokalemiaa. Tiatsididiureetteja tulee annostella varoen potilaille, joilla on lisääntynyt kaliumin menetys, esimerkiksi suolan menetystä aiheuttavissa nefropatioissa ja prerenalisessa (kardiogeenisessä) munuaisten vajaatoiminnassa. Jos hydroklooritiatsidihoidon aikana kehittyy hypokalemia Dafiro HCT -hoito on keskeytettävä kunnes kaliumtasapaino on korjautuu ja on vakaa.

Tiatsididiureetit voivat aiheuttaa hyponatremiaa ja hypokloremista alkaloosia tai pahentaa olemassa olevaa hyponatremiaa. Hyponatremiaa, johon liittyy neurologisia oireita (pahoinvointia, lisääntyvää sekavuutta, apatiaa), on havaittu. Hydroklooritiatsidihoidon aloittaminen tulee aloittaa vasta sen jälkeen, kun olemassa oleva hyponatremia on korjattu. Jos Dafiro HCT -hoidon aikana ilmenee vakavaa tai nopeasti kehittyvää hyponatremiaa, on hoito keskeytettävä kunnes normaali natriumtasapaino on saavutettu.

Kaikkia tiatsididiureetteja saavia potilaita tulisi seurata säännöllisesti elektrolyyttihäiriöiden varalta, erityisesti kaliumin, natriumin ja magnesiumin, osalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Tiatsididiureetit saattavat aiheuttaa atsotemiaa kroonista munuaissairautta poteville. Kun Dafiro HCT -lääkitystä annetaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, suositellaan säännöllistä seerumin elektrolyyttipitoisuuksien (mukaan lukien kalium) sekä kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien seurantaa. Dafiro HCT:n käyttö on vasta-aiheista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, anuriasta kärsivien tai dialyysihoitoa saavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Dafiro HCT -annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (GFR \geq 30 ml/min/1,73 m²) sairastaville potilaille.

Munuaisvaltimoiden ahtauma

Dafiro HCT –valmistetta tulisi käyttää varoen hypertension hoitoon potilailla, joilla on toispuoleinen tai tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, sillä veren urea- ja seerumin kreatiiniipitoisuus saattavat kohota näillä potilailla.

Munuaisensiirto

Toistaiseksi Dafiro HCT -valmisteen turvallisesta käytöstä munuaisensiirtopotilailla ei ole kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Jos potilas sairastaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa ilman kolestaasia, suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg, joten Dafiro HCT ei sovellu tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, kurkunpään ja äänihuulten alueen turvotus mukaan lukien, johon on liittynyt hengitysteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta. Joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien, yhteydessä. Dafiro HCT tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyy angioedeema eikä sitä tule aloittaa uudestaan.

Sydämen vajaatoiminta ja sepelvaltimotauti/postinfarktioireyhtymä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla. Sydämen vajaatoiminta- tai postinfarktioireyhtymästä kärsivien potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Sydämen vajaatoimintaa ja sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen, etenkin suurinta Dafiro HCT -annosta, 10 mg/320 mg/25 mg käytettäessä, koska näiden potilasryhmien hoidosta on vähän tietoa.

Aortta ja mitraaliläppästennoosi

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkkeitä käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on mitraalistennoosia tai merkittävä, mutta ei vaikea-asteinen aortan ahtauma.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -antagonisti, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä. Dafiro HCT -tabletteja ei siksi suositella tälle potilasryhmälle.

Systeeminen lupus erythematosus

Tiatsididiureettien, myös hydroklooritiatsidin, on ilmoitettu pahentavan systeemistä lupus erythematosusta tai johtavan sen aktivoitumiseen.

Muut aineenvaihduntahäiriöt

Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi voivat vaikuttaa glukoosinsietoon ja suurentaa seerumin kolesteroli-, triglyseridi- ja virtsahappoarvoja. Diabetespotilaiden insuliiniannostusta tai oraalisten diabeteslääkkeiden annostusta tulee ehkä muuttaa.

Sisältämänsä hydroklooritiatsidin vuoksi Dafiro HCT on vasta-aiheinen oireisen hyperurikemian yhteydessä. Hydroklooritiatsidi saattaa nostaa seerumin virtsahappopitoisuutta virtsahappopuhdistuman vähentymisen vuoksi ja saattaa aiheuttaa tai pahentaa hyperurikemiaa sekä laukaista kihdin sille alttiilla potilailla.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan ja saattavat aiheuttaa tilapäistä ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei olisikaan kalsiumaineenvaihdunnan häiriötä. Dafiro HCT vasta-aiheinen potilaille, joilla on hyperkalsemia ja sitä on käytettävä vasta mahdollisen olemassa olevan hyperkalsemian korjaamisen jälkeen. Dafiro HCT -hoito tulee keskeyttää, jos hoidon aikana potilaalle kehittyy hyperkalsemia. Tiatsidihoidon aikana kalsiumpitoisuutta seerumissa on seurattava säännöllisin väliajoin. Huomattava hyperkalsemia saattaa liittyä piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidihoito tulee lopettaa ennen lisäkylpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos Dafiro HCT -hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin antamista uudelleen pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa suojata auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet.

Akuutti ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidiin, joka on sulfonamidi, on liittynyt idiosynkraattinen reaktio, joka on aiheuttanut akuuttia ohimenevää myopiaa sekä akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoon hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliini-allergia saattaa olla riskitekijä ahdaskulmaglaukooman kehittymisessä.

Yleistä

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille angiotensiini II -antagonisteille. Hydroklooritiatsidin aiheuttamien yliherkkyyksireaktioiden riski suurenee, jos potilaalla on allergia tai astma.

lääkkäät henkilöt (65-vuotiaat ja vanhemmat)

lääkkäiden potilaiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, mukaan lukien verenpaineen tiheämpää seurantaa, etenkin suurimmalla Dafiro HCT -annoksella 10 mg/320 mg/25 mg, koska tässä potilasryhmässä saatavilla oleva tieto on vähäistä.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja ATR-salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dafiro HCT -valmisteella ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Siksi tässä kohdassa esitetään yhteisvaikutustiedot vain yksittäisistä vaikuttavista aineista.

On kuitenkin tärkeää huomioida, että Dafiro HCT saattaa voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Dafiro HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Valsartaani ja hydroklooritiatsidi	Litium	Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu annosteltaessa litiumia samanaikaisesti ACE:n estäjien, angiotensiini II:n reseptorin salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, tai tiatsidien kanssa. Koska tiatsidit vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa käytettäessä Dafiro HCT:tä. Seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on tästä syystä suositeltavaa samanaikaisessa annostelussa.
Valsartaani	Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja	Jos kaliumarvoihin vaikuttava lääke katsotaan välttämättömäksi valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen tiheää seurantaa suositellaan.
Amlodipiini	<i>Greippi tai greippimehu</i>	Amlodipiinin antoa greippin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

Dafiro HCT -valmisteen yksittäinen vaikuttava aine	Tiedossa olevia yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa	Yhteisvaikutus
Amlodipiini	CYP3A4-estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri)	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.
	<i>CYP3A4-indusioijat</i> (antikonvulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni], rifampisiini, <i>Hypericum perforatum</i> [mäkikuisma])	Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

	<i>Simvastatiini</i>	Toistuvan amlodipiini 10 mg annoksen yhteiskäyttö simvastatiini 80 mg kanssa johti 77%:a suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiini-hoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.
	<i>Dantroleeni (infuusio)</i>	Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.
Valsartaani ja hydroklooritiatsidi	<i>Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasin estäjät (COX-2-estäjät), asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet</i>	Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää sekä angiotensiini II -antagonistien että hydroklooritiatsidin verenpainetta alentavaa vaikutusta, kun niitä käytetään samanaikaisesti. Lisäksi Dafiro HCT -tablettien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi suositellaan munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.
Valsartaani	<i>Sisäänottokuljettajaproteiinin (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät</i>	Ihmisen maksakudoksella tehty <i>in vitro</i> tutkimukset viittavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.
Hydroklooritiatsidi	<i>Alkoholi, barbituraatit tai narkoottiset aineet</i>	Tiatsididiureettien yhteiskäyttö muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa (esim. aineet, jotka vähentävät keskushermoston sympaattista aktiivisuutta tai jotka aiheuttavat suoraa vasodilataatiota) voi vahvistaa ortostaattista hypotensiota.
	<i>Amantadiini</i>	Tiatsidit, myös hydroklooritiatsidi, saattavat suurentaa amantadiinin aiheuttamien hättävien vaikutusten riskiä.

<i>Antikolinergiset aineet ja muut suoliston motiliteettiin vaikuttavat lääkevalmisteet</i>	Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni) vähentävät ruoansulatuskanavan motiliteettia ja hidastavat mahan tyhjenemistä, mikä saattaa suurentaa tiatsidityyppisten diureettien biologista hyötyosuutta. Käänteisesti oletetaan, että prokineettiset aineet, kuten sisapridi, voivat pienentää tiatsidi-tyyppisten diureettien biologista hyötyosuutta.
<i>Diabeteslääkkeet (esim. insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet) – Metformiini</i>	Tiatsidit voivat muuttaa glukosinsietoa. Diabeteslääkkeen annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Metformiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä hydroklooritiatsidin käyttöön mahdollisesti liittyvä munuaistoiminnan heikkeneminen voi aiheuttaa maitohappoasidoosin riskin.
<i>Beetasalpaajat ja diatsoksidi</i>	Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa saattaa suurentaa hyperglykemian riskiä. Tiatsididiureetit kuten hydroklooritiatsidi saattavat voimistaa diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.
<i>Siklosporiini</i>	Samanaikainen siklosporiinihoito voi suurentaa hyperurikemian ja kihdin tyyppisten komplikaatioiden riskiä.
<i>Sytotoksiset aineet</i>	Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi saattavat heikentää sytotoksisten aineiden (esim. syklofosamidin, metotreksaatin) erittymistä munuaisteitse ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.
<i>Digitalisglykosidit</i>	Tiatsidihoidon haittavaikutuksena voi esiintyä hypokaleemiaa tai hypomagnesemiaa, jotka suurentavat potilaan alttiutta digitaalisen aiheuttamille sydämen rytmihäiriöille.
<i>Jodipitoiset varjoaineet</i>	Diureettien aiheuttama nestevajaus suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä etenkin, jos jodivalmisteiden annos on suuri. Potilaat tulee nesteyttää hyvin ennen valmisteiden antoa.
<i>Ioninvaihtajaresiinit</i>	Kolestyramiini tai kolestipoli vähentää tiatsididiureettien, mukaanlukien hydroklooritiatsidin, imeytymistä. Tämän johdosta tiatsididiureettien teho saattaa jäädä alle terapeuttisen vaikutustason. Kuitenkin hydroklooritiatsidin ja resiinin annostelun porrastaminen siten, että hydroklooritiatsidi annostellaan vähintään 4 tuntia ennen tai 4-6 tuntia resiinin annostelun jälkeen, mahdollisesti minimoisi interaktion.

<i>Seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkkeet</i>	Kaliumin erittymistä virtsaan lisäävien diureettien, kortikosteroidien, ulostuslääkkeiden, adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH), amfoterisiinin, karbenoksolonin, G-penisilliinin, salisyylihappojohdosten tai rytmihäiriölääkkeiden yhteiskäyttö voi voimistaa hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta. Plasman kaliumpitoisuuksia on aiheellista seurata, jos potilaalle määrätään näitä lääkevalmisteita yhdessä amlodipiinin/valsartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa.
<i>Seerumin natriumpitoisuuteen vaikuttavat lääkeaineet</i>	Diureettien hyponatreeminen vaikutus voi lisääntyä yhteiskäytössä sellaisten lääkeaineiden kuten antidepressanttien, antipsykoottien, antiepileptisten aineiden, jne. kanssa. Näiden lääkkeiden pitkäaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.
<i>Lääkeaineet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa</i>	Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia tulisi käyttää varoen yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, erityisesti ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkkeiden ja joidenkin antipsykoottien kanssa.
<i>Kihti­lääkkeet (probenesidi, sulfinpyratsoni ja allopurinoli)</i>	Urikosuuristen lääkkeiden annosta tulee ehkä muuttaa, sillä hydroklooritiatsidi voi suurentaa seerumin virtsahappopitoisuuksia. Probenesidin tai sulfinpyratsonin annostusta tulee ehkä suurentaa. Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin käyttö samanaikaisesti allopurinolin kanssa saattaa lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.
<i>Metyylidopa</i>	Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hemolyyttistä anemiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti hydroklooritiatsidia ja metyyli­dopaa.
<i>Nondepolarisoivat luustoli­hasrelaksantit (esim. tubokurariini)</i>	Tiatsidit kuten hydroklooritiatsidi voimistavat kurarejohdosten vaikutusta.
<i>Muut verenpainetta alentavat lääkevalmisteet</i>	Tiatsidit lisäävät muiden verenpainelääkkeiden (esim. guanetidiinin, metyyli­dopan, beetasalpaajien, vasodilaattoreiden, kalsiumkanavan salpaajien, ACE:n estäjien, ATR-salpaajien ja suorien reniini­estäjien [DRI]) verenpainetta alentavaa vaikutusta
<i>Vasoaktiiviset amiinit (esim. noradrenaliini, adrenaliini)</i>	Hydroklooritiatsidi voi pienentää vastetta vasoaktiivisille amiineille kuten noradrenaliinille. Tämän vaikutuksen kliininen merkitys on epävarma eikä se estä niiden käyttöä.

D-vitamiini ja kalsiumsuolat

Tiatsididiureettien kuten hydroklooritiatsidin ottaminen samanaikaisesti D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen kanssa saattaa voimistaa seerumin kalsiumpitoisuuksien suurenemista. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalsemiaan potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hyperkalsemiaa (esim. lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, maligniteetin tai D-vitamiinivälitteisen tilan vuoksi) lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä.

RAA- järjestelmän kaksoisesto ATR- salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, ATR-salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiini

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Valsartaani

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden ja etenkin sen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana on vain rajallisesti kokemusta. Eläinkokeet ovat riittämättömiä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin vaikutusmekanismin vuoksi sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa vaarantaa sikiön ja istukan perfuusion ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle esimerkiksi ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä, ja trombosytopeniaa.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Dafiro HCT –valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Yhdistelmän vaikuttavista aineista olevaan tietoon perustuen Dafiro HCT:n käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Valsartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Hydroklooritiatsidi erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Dafiro HCT-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Jos Dafiro HCT-hoitoa käytetään imetyksaikana, on annostus pidettävä mahdollisimman pienenä. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosenä syntyneiden rintaruokintaa.

Hedelmällisyys

Dafiro HCT:lla ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

Valsartaani

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m²) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).

Amlodipiini

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dafiro HCT-valmistetta käyttävien potilaiden on ajettaessa tai koneita käytettäessä otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

Amlodipiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos Dafiro HCT- valmistetta käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa esitetty Dafiro HCT -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu Dafiro HCT -valmisteella tehtyihin kliinisiin lääketutkimuksiin ja sen erillisten aineosien, amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin, turvallisuustietoihin.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Dafiro HCT -valmisteen turvallisuutta on arvioitu sen enimmäisannoksella 10 mg/320 mg/25 mg yhdessä kontrolloidussa lyhytkestoisessa (8 viikkoa) kliinisessä tutkimuksessa 2 271 potilaalla, joista 582 sai valsartaania yhdistelmänä amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kanssa. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja luonteeltaan ohimeneviä ja edellyttivät vain harvoin hoidon keskeyttämistä. Tässä aktiiviaineella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutusten vuoksi Dafiro HCT -hoidon keskeyttämiseen johtaneita syitä olivat huimaus ja hypotensio (0,7 %).

Tässä 8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia kolmesta lääkeaineesta koostuvan hoidon yhteydessä verrattuna monoterapiaan tai kahdesta aineosasta koostuvaan hoitoon liittyviksi tiedettyihin haittavaikutuksiin.

8 viikkoa kestäneessä kontrolloidussa tutkimuksessa Dafiro HCT –valmisteen käytön yhteydessä havaitut laboratoriotulosten muutokset olivat lieviä ja yhdenmukaisia monoterapiana käytettyjen lääkeaineiden farmakologisten mekanismien kanssa. Valsartaanin kuuluminen kolmesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmään lievensi hydroklooritiatsidin hypokaleemista vaikutusta.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet koskevat Dafiro HCT -valmistetta (amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi) sekä amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia yksinään.

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$; yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinainen: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinluokitus-järjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys			
		Dafiro HCT	Amlodipiini	Valsartaani	HCT
Veri ja imukudos	Agranulosytoosi, luuydinlama	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiiniarvojen ja hematokriitin pieneneminen	--	--	Tuntematon	--
	Hemolyyttinen anemia	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Leukopenia	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Neutropenia	--	--	Tuntematon	--
	Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Harvinainen
	Aplastinen anemia	--	--	--	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Hyvin harvinainen

Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperkalsemia	Melko harvinainen	--	--	Harvinainen
	Hyperglykemia	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Hyperlipidemia	Melko harvinainen	--	--	--
	Hyperurikemia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Hypokalemia	Yleinen	--	--	Hyvin yleinen
	Hypomagnesemia	--	--	--	Yleinen
	Hyponatremia	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Diabeteksen metabolisen tasapainon heikkeneminen	--	--	--	Harvinainen
Psykkiset häiriöt	Masentuneisuus	--	Tuntematon	--	Harvinainen
	Unettomuus/unihäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Mielialan vaihtelut	--	Melko harvinainen	--	
	Sekavuus	--	Harvinainen	--	--
Hermosto	Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet	Melko harvinainen	--	--	--
	Huimaus	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Asentohuimaus, rasisuimaus	Melko harvinainen	--	--	--
	Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Ekstrapyramidaali-oireyhtymä	--	Tuntematon	--	--
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	--	Harvinainen
	Hypertonia	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Letargia	Melko harvinainen	--	--	--
	Parestesiat	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Perifeerinen neuropatia, neuropatia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	--	--
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	--	--
	Pyörtyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Vapina	--	Melko harvinainen	--	--
	Hypestesia	--	Tuntematon	--	--

Silmät	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	--	--	--	Tuntematon
	Näköhäiriöt	--	Tuntematon	--	--
	Näön heikkeneminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	--	Melko harvinainen	--	--
	Vertigo	Melko harvinainen	--	Melko harvinainen	--
Sydän	Sydämentykytys	--	Yleinen	--	--
	Takykardia	Melko harvinainen	--	--	--
	Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Sydäninfarkti	--	Hyvin harvinainen	--	--
Verisuonisto	Punoitus	--	Yleinen	--	--
	Hypotensio	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen	--	--	Yleinen
	Laskimotulehdus, laskimotukkotulehdus	Melko harvinainen	--	--	--
	Verisuonitulehdus	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	--
	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Hengitysvaikeus, keuhkoedeema, pneumoniitti	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Nuha	--	Melko harvinainen	--	--
	Kurkun ärsytys	Melko harvinainen	--	--	--

Ruoansulatus- elimistö	Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
	Hengityksen haju	Melko harvinainen	--	--	--
	Suolentoiminnan muutokset	--	Melko harvinainen	--	--
	Ummetus	--	--	--	Harvinainen
	Ruokahalun väheneminen	--	--	--	Yleinen
	Ripuli	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Dyspepsia	Yleinen	Melko harvinainen	--	--
	Mahatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Ienten liikakasvu	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	--	Yleinen
	Haimatulehdus	--	Hyvin harvinainen	--	Hyvin harvinainen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
Maksa ja sappi	Maksan toimintakokeen poikkeavuudet, myös seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen	--	Hyvin harvinainen **	Tuntematon	--
	Hepatiitti	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen

Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia	--	Melko harvinainen	--	
	Angioedeema	--	Hyvin harvinainen	Tuntematon	--
	Rakkulaihottuma	--	--	Tuntematon	--
	Lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot ihossa, ihon lupus erythematosuksen uudelleen aktivoituminen	--	--	--	Hyvin harvinainen
	Erythema multiforme	--	Hyvin harvinainen	--	Tuntematon
	Eksanteema	--	Melko harvinainen	--	--
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Valoyliherkkyysoireet*	--	Hyvin harvinainen	--	Harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Purppura	--	Melko harvinainen	--	Harvinainen
	Ihottuma	--	Melko harvinainen	Tuntematon	Yleinen
	Ihon värimuutos	--	Melko harvinainen	--	--
	Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot	--	Hyvin harvinainen	--	Yleinen
	Nekrotisoiva vaskuliitti ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	--	Tuntematon	--	Hyvin harvinainen
	Eksfoliatiivinen dermatiitti	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	--	Hyvin harvinainen	--	--
	Quincken edeema	--	Hyvin harvinainen	--	--
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Nivelturvotus	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Lihashyökkäykset	Melko harvinainen	--	--	--
	Lihassärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon	--
	Raajojen kipu	Melko harvinainen	--	--	--
	Nilkköiden turvotus	--	Yleinen	--	--

Munuaiset ja virtsatiet	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	Tuntematon	--
	Virtsaamishäiriöt		Melko harvinainen		
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä	--	Melko harvinainen	--	--
	Tiheävirtsaus	Yleinen	Melko harvinainen		
	Munuaisten toimintahäiriö	--	--	--	Tuntematon
	Äkillinen munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	--	--	Tuntematon
	Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen	--	--	Tuntematon	Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Yleinen
	Gynekomastia		Melko harvinainen	--	--
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelykyvyttömyys, kävelyn häiriöt	Melko harvinainen	--	--	--
	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	Tuntematon
	Epämiellyttävä olo, huonovointisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Uupumus	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	--
	Muu kuin sydänperäinen rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Turvotus	Yleinen	Yleinen	--	--
	Kipu	--	Melko harvinainen	--	--
	Kuume	--	--	--	Tuntematon
Tutkimukset	Lipidipitoisuuden suureneminen		--		Hyvin yleinen
	Veren ureatyypipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen	--	--	
	Glukoosivirtsaisuus				Harvinainen
	Veren kaliumpitoisuuden pieneneminen	Melko harvinainen	--	--	--
	Veren kaliumpitoisuuden suureneminen	--	--	Tuntematon	--
	Painon nousu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	--	--
	Painon lasku	--	Melko harvinainen	--	--

* Ks. kohta 4.4 Valoyliherkkyys

** Viittaa useimmiten kolestaasiin

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Dafiro HCT -valmisteen yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa amlodipiinin käytön yhteydessä on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, kuten kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Dafiro HCT -valmisteen aiheuttama kliinisesti merkitsevä hypotensio vaatii aktiivista kardiiovaskulaarista hoitoa mukaan lukien tiheää sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen sekä verenkierron nestemäärän ja erittyvän virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

Amlodipiini

Jos tabletti on juuri otettu, oksentamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihäiriön antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä.

Amlodipiini ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Valsartaani

Valsartaani ei todennäköisesti poistu elimistöstä hemodialyysin avulla.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajetta (hypokalemia, hypokloremia) sekä liiallisesta diureesista aiheutuvaa hypovolemiaa. Yliannoksen yleisimmät oireet ja merkit ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettyihin digitaalisglykosideihin tai tiettyihin sydämen rytmihäiriölääkkeisiin liittyviä rytmihäiriöitä.

Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu elimistöstä hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, angiotensiini II -antagonistit, muut yhdistelmät, ATC-koodi: C09DX01.

Vaikutusmekanismi

Dafiro HCT -valmisteessa on yhdistettynä kolme verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien, valsartaani angiotensiini II -antagonistien ja hydroklooritiatsidi tiatsididiureettien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihypertensiivistä vaikutusta.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kliininen teho ja turvallisuus

Dafiro HCT -valmistetta tutkittiin hypertensiivisillä potilailla kaksoissokkoutetussa, aktiiviaineella vertailussa tutkimuksessa. Yhteensä 2 271 kohtalaista tai vaikeaa verenpainetauti sairastavaa potilasta (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen/diastolinen verenpaine oli 170/107 mmHg) sai hoitoa yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hydroklooritiatsidi 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani 10 mg/320 mg tai hydroklooritiatsidi/amlodipiini 25 mg/10 mg. Potilaiden hoito aloitettiin tutkimuksen alussa heidän hoitoyhdistelmänsä pienemmillä annoksilla, ja annos titrattiin varsinaiseen hoitoannokseen viikkoon 2 mennessä.

Viikolla 8 todettiin systolisen/diastolisen verenpaineen alentuneen keskimäärin 39,7/24,7 mmHg Dafiro HCT -hoidon yhteydessä, 32,0/19,7 mmHg yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 33,5/21,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Kolmesta lääkeaineesta koostuva yhdistelmähoito alensi diastolista ja systolista verenpainetta tilastollisesti tehokkaimmin verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon. Systolinen/diastolinen verenpaine aleni Dafiro HCT -hoidon yhteydessä 7,6/5,0 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, 6,2/3,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg enemmän kuin yhdistelmällä amlodipiini/hydroklooritiatsidi. Verenpainetta alentava kokonaisteho saavutettiin, kun suurinta Dafiro HCT -annosta oli käytetty kahden viikon ajan. Potilaista tilastollisesti suurempi osa sai verenpaineen hallintaan (< 140/90 mmHg) Dafiro HCT -hoidolla (71 %) verrattuna kolmeen kahdesta lääkeaineesta koostuvaan yhdistelmähoitoon (45-54 %) ($p < 0,0001$).

283 potilaan alaryhmässä, jossa keskityttiin verenpaineen ambulatoriseen seurantaan, 24 tunnin aikana mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa havaittiin kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi parempi verenpaineen aleneminen kolmesta lääkeaineesta koostuvalla yhdistelmällä kuin yhdistelmällä valsartaani/hydroklooritiatsidi, valsartaani/amlodipiini ja hydroklooritiatsidi/amlodipiini.

Amlodipiini

Vaikutusmekanismi

Dafiro HCT -valmisteen amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot näyttävät viittaavan siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkierroelimestön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeuttiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulussuodosta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisainevirtsaisuuteen.

Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydäniindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt-arvoihin tai vasemman kammion loppudistoliseen paineeseen tai volyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisia annoksia hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeiden toimintoja eikä eteiskammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia rasisrintakipua, vasospastista rintakipua ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastaneilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hypertensiiviset potilaat

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5 - 10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10 - 40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5 - 25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyyppi 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai edelleen jatkuva tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98; 95 %:n luottamusväli 0,90 - 1,07 ja p = 0,65. Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkitsevästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %, RR = 1,38; 95 %:n luottamusväli 1,25 - 1,52 ja p < 0,001). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä; RR = 0,96; 95 %:n luottamusväli 0,89 - 1,02, p = 0,20.

Valsartaani

Vaikutusmekanismi

Valsartaani on suun kautta annettaessa tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin antagonisti. Se salpaa selektiivisesti tyyppi AT1-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset.

Kliininen teho ja turvallisuus

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpainearvot saavutetaan 4-6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Säännöllisessä käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2-4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella.

Hydroklooritiatsidi

Vaikutusmekanismi

Tiatsididiureetit vaikuttavat ensisijaisesti munuaisten distaaliossa kiemuratiehyessä. Munuaiskuoressa on osoitettu olevan suuriaffiniteettisia reseptoreja, jotka ovat tiatsididiureettien ensisijainen sitoutumiskohta ja estävät natriumkloridin kuljetusta distaaliossa kiemuratiehyessä. Tiatsidit vaikuttavat estämällä Na⁺:n Cl⁻:n kuljetusmolekyylin toimintaa, mahdollisesti kilpailemalla Cl⁻-sitoutumiskohdasta. Tämä vaikuttaa elektrolyyttien takaisinimeytymismekanismeihin sekä suoraan (lisäämällä sekä natriumin että kloridin erittymistä suurin piirtein yhtä suurena määränä) että epäsuorasti (lisäämällä virtsaneritystä ja pienentämällä plasmatilavuutta). Tällöin plasman reniiniaktiivisuus suurenee, aldosteronin erityis lisääntyy, virtsaan erittyy enemmän kaliumia ja seerumin kaliumpitoisuus pienenee.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Dafiro HCT-valmisteen käytöstä essentiaaliseen verenpaineeseen kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Muuta: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta

Kahdessa suurena satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja ATR-salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja ATR-salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja ATR-salpaajia samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai ATR-salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Lineaarisuus

Amlodipiinilla, valsartaanilla ja hydroklooritiatsidilla on lineaarinen farmakokinetiikka.

Amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Kun Dafiro HCT -valmistetta annettiin normaaleille, terveille aikuisille suun kautta, amlodipiinin huippupitoisuus saavutettiin 6-8 tunnissa, valsartaanin huippupitoisuus 3 tunnissa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus 2 tunnissa. Dafiro HCT -valmisteen sisältämän amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeus ja -laajuus ovat samat kuin silloin, jos lääkeaineet annetaan erillisinä.

Amlodipiini

Imeytyminen

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6-12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64-80 %. Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

Eliminaatio

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30-50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7-8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Valsartaani

Imeytyminen

Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2-4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa (C_{max}) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94-97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

Biotransformaatio

Valsartaani ei metaboloituu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliitteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

Eliminaatio

Valsartaanilla on multieksponentiaalinen hajoamiskinetiikka ($t_{1/2\alpha} < 1$ h ja $t_{1/2\beta}$ noin 9 h). Valsartaani eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoannon jälkeen valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

Hydroklooritiatsidi

Imeytyminen

Suun kautta otettu hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti (t_{\max} noin 2 tuntia). Keskimääräinen AUC-arvo suurenee lineaarisesti ja suhteessa annokseen.

Ruokailulla on vähäinen kliininen merkitys hydroklooritiatsidin imeytymiselle, jos sitäkään. Suun kautta otetun hydroklooritiatsidin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 %.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 4-8 l/kg. Verenkierrossa oleva hydroklooritiatsidi sitoutuu 40-70-prosenttisesti seerumin proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Hydroklooritiatsidi kertyy myös erytrosyytteihin, joissa sen pitoisuus on noin kolminkertainen verrattuna plasmapitoisuuksiin.

Biotransformaatio

Hydroklooritiatsidi eliminoituu lähinnä muuttumattomana yhdisteenä.

Eliminaatio

Hydroklooritiatsidin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmasta on keskimäärin 6-15 tuntia. Hydroklooritiatsidin kinetiikka ei muutu toistuvan annostelun yhteydessä ja kumuloituminen on minimaalista kerran päivässä annosteltaessa. Yli 95 % imeytyneestä hydroklooritiatsidiannoksesta erittyy kanta-aineen muodossa virtsaan. Lääke eliminoituu munuaisteitse sekä passiivisesti suodattamalla että munuaistubuluksissa tapahtuvan aktiivisen erityksen avulla.

Erikoisryhmät

Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat)

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikkenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

Iäkkäillä systeeminen altistus valsartaanille on hieman suurentunut nuoriin verrattuna, mutta tällä ei ole osoitettu olevan kliinistä merkitystä.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on iäkkäillä (sekä terveillä henkilöillä että hypertensiopotilailla) pienempi kuin terveillä nuorilla vapaaehtoisilla.

Koska nuoret ja iäkkäät sietävät kolmesta lääkeaineesta koostuvan yhdistelmähoiton yhtä hyvin, normaaleja annostuksia suositellaan käytettäväksi (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

Lievää ja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat voivat siksi saada tavanomaisen aloitusannoksen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminnassa hydroklooritiatsidin keskimääräiset plasman huippupitoisuudet ja AUC-arvo ovat suurentuneet ja erittyminen virtsaan on hidastunut. Lievästä tai kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on havaittu hydroklooritiatsidin AUC-arvon kolminkertaistuneen. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla on todettu AUC:n suurentuneen kahdeksankertaiseksi. Dafirol HCT-hoito on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai anuriaa tai jos potilas saa dialyysihoitoa (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60 %. Keskimäärin lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Valsartaanikomponentin vuoksi Dafirol HCT:n käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (katso kohdat 4.2 ja 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amlodipiini/Valsartaani/Hydroklooritiatsidi

Amlodipiinilla, valsartaanilla, hydroklooritiatsidilla, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä, amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä sekä amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä (Dafirol HCT) useilla eläinlajeilla tehdyissä prekliinistä turvallisuutta selvittävässä erilaisissa tutkimuksissa ei todettu viitteitä systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta, joka vaikuttaisi haitallisesti Dafirol HCT -valmisteen kliiniseen käyttöön ihmisellä.

Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmää tutkittiin rotilla enintään 13 viikkoa kestäneissä prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa. Kuten osattiin odottaa, yhdistelmä aiheutti veren punasolumassan pienenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti ja retikulosyytit), seerumin ureapitoisuuden suurenemista, seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista, seerumin kaliumpitoisuuden suurenemista, munuaisten jukstaglomerulaarista (JG) hyperplasiaa ja rotan rauhasmahan fokaalista eroosiota. Kaikki nämä muutokset korjautuivat 4 viikon toipumisjakson jälkeen, ja kaikkien niiden katsottiin olevan korostuneita farmakologisia vaikutuksia.

Yhdistelmän amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta ei tutkittu, koska näiden pitkään markkinoilla olleiden valmisteiden välisistä yhteisvaikutuksista ei ollut viitteitä. Amlodipiinin, valsartaanin ja hydroklooritiatsidin geenitoksisuus ja karsinogeenisuus on kuitenkin tutkittu erikseen, eikä tällaisia vaikutuksia ole havaittu.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m^2] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m^2) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermadien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{vrk}$ vuorokausiannostaso, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m^2] 10 mg :n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*perustuu potilaan painoon 50 kg

Valsartaani

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{vrk}$) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painonnousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{vrk}$) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatypipitoisuus, urosten munuaistubulusten hypoplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{vrk}$) ovat mg/m^2 -vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruuksia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin vertailukelpoisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan, mukaan lukien veren ureatyppi- ja kreatiniiniarvojen suurenemiseen.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeutisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 4000
Talkki

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC-läpipainopakkaukset. Yhdessä läpipainopakkauksessa on 7, 10 tai 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia.

280 tabletin monipakkaukset, joissa 20 kartonkipakkausta, joissa kussakin 14 tablettia.

Perforoidut PVC/PVDC-yksittäisannosläpipainopakkaukset sairaalakäyttöön:

Pakkauskoot: 56, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

280 tabletin monipakkaukset, joissa 4 kartonkipakkausta, joissa kussakin 70 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/09/574/001-012

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/09/574/013-024

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/09/574/025-036

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/09/574/037-048

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/09/574/049-060

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. marraskuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. heinäkuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
280 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/001	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/002	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/003	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/004	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/005	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/006	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/007	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/008	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/574/009	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/574/010	280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.
70x1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/012	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/574/011	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 (20 pakkausta x 14) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 280 (4 pakkausta x 70x1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/012	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/574/011	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
280 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/013	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/014	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/015	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/016	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/017	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/018	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/019	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/020	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/574/021	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/574/022	280 x 1 kalvopäällysteinen tablettia(yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.
70x1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/024	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/574/023	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 (20 pakkausta x 14) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 280 (4 pakkausta x 70x1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/024	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/574/023	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
280 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/025	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/026	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/027	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/028	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/029	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/030	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/031	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/032	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/574/033	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/574/034	280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.
70x1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/036 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)

EU/1/09/574/035 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 (20 pakkausta x 14) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 280 (4 pakkausta x 70x1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/036 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)

EU/1/09/574/035 280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
280 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/037	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/038	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/039	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/040	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/041	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/042	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/043	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/044	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/574/045	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/574/046	280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.
70x1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/048	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/574/047	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg
valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 (20 pakkausta x 14) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 280 (4 pakkausta x 70x1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/048	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/574/047	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
280 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/049	14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/050	28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/051	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/052	56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/053	90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/054	98 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/055	280 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/09/574/056	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/574/057	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)
EU/1/09/574/058	280 x 1 kalvopäällysteinen tabletti (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.
70x1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/060	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/574/059	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-
TEKSTIN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 280 (20 pakkausta x 14) kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus: 280 (4 pakkausta x 70x1) kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/574/060	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 20 kartonkipakkausta, joissa 14 tablettia)
EU/1/09/574/059	280 kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus, 4 kartonkipakkausta, joissa 70 tablettia) (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
amlodipiini/valsartaani/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dafiro HCT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dafiro HCT -tabletteja
3. Miten Dafiro HCT -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dafiro HCT -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dafiro HCT on ja mihin sitä käytetään

Dafiro HCT -tabletit sisältävät kolmea lääkeainetta, jotka ovat amlodipiini, valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Kaikki nämä auttavat laskemaan korkeaa verenpainetta.

- Amlodipiini kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”kalsiuminestäjiksi”. Amlodipiini estää kalsiumin siirtymisen verisuonen seinämään ja estää siten verisuonten supistumisen.
- Valsartaani kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan ”angiotensiini II -reseptorien salpaajiksi”. Keho tuottaa angiotensiini II:ta, joka supistaa verisuonia ja nostaa siten verenpainetta. Valsartaani estää angiotensiini II:n toiminnan.
- Hydroklooritiatsidi kuuluu tiatsididiureettien lääkeyhmään (tunnetaan myös ”nesteenoistolääkkeinä”). Hydroklooritiatsidi lisää virtsaneritystä ja alentaa siten osaltaan verenpainetta.

Yllä mainittu tarkoittaa sitä, että kaikki nämä kolme lääkeainetta estävät verisuonten supistumista, minkä vuoksi verisuonet laajenevat ja verenpaine laskee.

Dafiro HCT -tabletteja käytetään korkean verenpaineen hoitoon aikuisilla potilailla, joiden verenpaine on jo hallinnassa heidän käyttäessään amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia ja jotka voivat hyötyä yhden, kaikkia näitä kolmea lääkeainetta sisältävän, tabletin ottamisesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dafiro HCT- tabletteja

Älä ota Dafiro HCT -tabletteja

- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Dafiro HCT -tablettien käyttöä ei myös suositella alkuraskauden aikana - ks. kohta Raskaus).
- jos olet allerginen amlodipiinille tai jollekin muulle kalsiumkanavan salpaajalle, valsartaanille, hydroklooritiatsidille, sulfonamidijohdannaisille (keuhkojen tai virtsateiden infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, älä ota Dafiro HCT -tabletteja ja keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- jos sinulla on maksasairaus, vaurioituneet maksan pienet sappitiehyet (sappikirroosi) aiheuttaen sappinesteen kertymistä maksaan (kolestaasi).
- jos sinulla on **vakavia** munuaisvaivoja tai jos saat dialyysihoidoa.
- jos elimistösi ei muodosta virtsaa (anuria).
- jos veresi kalium- tai natriumarvot ovat liian matalat huolimatta hoidosta, jossa veren kalium- tai natriumarvoja pyritään nostamaan.
- jos veresi kalsiumarvot ovat liian korkeat huolimatta hoidosta, jossa veren kalsiumarvoja pyritään laskemaan.
- jos sinulla on kihti (virtsa happokiteitä nivelissä).
- jos sinulla on hyvin alhainen verenpaine (hypotensio).
- jos sinulla on aortan ahtauma (aorttastenoosi) tai kardiogeeninen sokki (tila, jossa sydämesi ei pysty pumppaamaan tarpeeksi verta kehoon).
- jos sairastat sydänkohtauksen jälkeistä sydämen vajaatoimintaa.
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Jos joku yllämainituista tiloista koskee sinua, älä käytä Dafiro HCT -tabletteja ja keskustele lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Dafiro HCT- tabletteja

- jos veresi kalium- tai magnesiumarvot ovat matalat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten lihasheikkous, lihaskouristukset, poikkeava sydämen rytmi kanssa).
- jos veresi natriumarvo on matala (yhdessä tai ilman oireiden, kuten väsymys, sekavuus, lihasten nykiminen, kouristukset kanssa).
- jos veresi kalsiumarvot ovat korkeat (yhdessä tai ilman oireiden, kuten pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu, tiheästi toistuva virtsaaminen, jano, lihasheikkous, lihasten nykiminen kanssa).
- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä, olet saanut munuaissiirteen tai sinulle on kerrottu, että munuaisvaltimosi ovat ahtautuneet.
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa tai sepelvaltimotauti, etenkin jos sinulle on määrätty suurin Dafiro HCT -annos (10 mg/320 mg/25 mg).
- jos sinulla on ollut sydänkohtaus. Seuraa tarkasti lääkärin ohjeita aloitusannoksen osalta. Lääkäri saattaa myös tarkistaa munuaistoimintasi.
- jos lääkäri on kertonut, että sinulla on sydänlähän ahtauma ("aortta- tai mitraaliläppästennoosi"), tai että sydänlihaksen on epänormaalin paksu ("hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia").
- jos sairastat aldosteronismia. Aldosteronismi on sairaus, jossa lisämunuaiset tuottavat liikaa aldosteroni -nimistä hormonia. Jos tämä koskee sinua, Dafiro HCT -tablettien käyttöä ei suositella.
- jos sairastat systeeminen lupus erythematosus -nimistä sairautta (kutsutaan myös nimillä "lupus" tai "SLE-tauti").
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti, jolloin verensokeriarvot ovat korkeat).
- jos veresi kolesteroli- tai triglyseridiarvot ovat korkeat.
- jos sinulla esiintyy ihoreaktioita, kuten ihottumaa, auringonvalolle altistumisen jälkeen.

- jos sinulla on ollut allerginen reaktio muille verenpainelääkkeille tai nesteenoistolääkkeille (eli diureeteille) etenkin, jos sairastat astmaa ja allergiaa.
- jos olet voinut pahoin (oksentelu tai ripuli).
- jos sinulla on ollut turvotusta, erityisesti kasvoissa tai kurkussa, muiden lääkkeiden käytön yhteydessä (mukaan lukien angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjät). Jos saat näitä oireita, lopeta Dafiro HCT -valmisteen käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin. Sinun ei tulisi käyttää Dafiro HCT -valmistetta uudelleen.
- jos sinulla on huimausta ja/tai pyörryt Dafiro HCT -hoidon aikana, kerro siitä lääkäriille mahdollisimman pian.
- jos koet näön heikkenemistä tai silmäkipua. Nämä voivat olla oireita lisääntyneestä paineesta silmässäsi ja voivat ilmetä tunneista viikkoon Dafiro HCT-hoidonaloittamisesta. Tämä voi hoitamatta johtaa pysyvään näkökyvyn huononemiseen.
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa ”Älä ota Dafiro HCT -tabletteja” olevat tiedot.

Jos jokin näistä koskee sinua, käänny lääkärin puoleen.

Lapset ja nuoret

Dafiro HCT -tablettien käyttöä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei suositella.

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja vanhemmat)

65-vuotiaat ja vanhemmat potilaat voivat käyttää samaa Dafiro HCT -annosta kuin muut aikuiset ja samalla tavoin kuin he ovat jo käyttäneet näitä kolmea lääkeainetta, amlodipiinia, valsartaania ja hydroklooritiatsidia. Iäkkäiden potilaiden verenpaine on mitattava säännöllisesti etenkin, jos he käyttävät suurinta Dafiro HCT -annosta (10 mg/320 mg/25 mg).

Muut lääkevalmisteet ja Dafiro HCT

Kerro lääkäriin tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varoimenpiteisiin. Joissakin tapauksissa jonkun lääkkeen käyttö on lopetettava. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Älä käytä samanaikaisesti:

- litium (tiettyjen masennustilojen hoitoon käytettävä lääke);
- veren kaliumpitoisuutta suurentavat lääkkeet tai aineet. Tällaisia ovat kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät lääkkeet ja hepariini.
- ACE:n estäjät tai aliskireeni (katso myös tiedot kohdista ”Älä ota Dafiro HCT -tabletteja” ja ”Varoitukset ja varoitimet”).

Samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen:

- alkoholi, unilääkkeet ja anestesia-aineet (lääkkeitä, joita annetaan leikkauksen tai muiden toimenpiteiden yhteydessä);
- amantadiini (lääke Parkinsonin taudin hoitoon, käytetään myös ehkäisemään tiettyjä virusten aiheuttamia sairauksia);
- antikolinergiset lääkeaineet (lääkkeitä, joita käytetään erilaisten sairauksien hoitoon, esim. ruoansulatuskanavan kouristusten, virtsarakon kouristusten, astman, matkaphoinvoinnin, lihaskouristusten, Parkinsonin taudin hoitoon sekä esilääkityksenä anestesiassa);
- kouristuksia estävät lääkkeet sekä mielialalääkkeet, joita käytetään epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoini, primidoni);
- kolestyramiini, kolestipoli tai muut resiinit (aineita, joita käytetään lähinnä veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon);
- simvastatiini (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon häytettävä lääke);
- siklosporiini (elinsiirtojen yhteydessä käytettävä lääke, joka estää hylkimisreaktioita tai muiden sairauksien, esim. nivelreuman tai atooppisen ihottuman, hoitoon);
- solunsalpaajat (käytetään syövän hoitoon), kuten metotreksaatti tai syklofosfamidi;
- digoksiini tai muut digitalis glykosidit (sydänoireiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä);
- verapamiili, diltiatseemi (sydänlääkkeitä);
- jodivarjoaine (aineet, joita käytetään kuvantamistutkimuksissa);
- diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat lääkkeet, kuten metformiini tai insuliinit);
- kihdin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten allopurinoli;
- lääkkeitä, jotka kohottavat verensokeriarvoja (beetasalpaajat, diatsoksidi);
- lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa (epäsäännöllinen sydämen syke), kuten rytmihäiriölääkkeet (sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet) ja jotkut psykoosilääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää natriumin määrää veressä, kuten masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet tai epilepsialääkkeet;
- lääkkeitä, jotka saattavat vähentää kaliumin määrää veressä, kuten diureetit (nesteenoistajat), kortikosteroidit, laksatiivit, amfoterisiini tai G-penisilliini;
- verenpainetta kohottavat lääkkeet kuten adrenaliini tai noradrenaliini;
- lääkkeitä, joita käytetään HIVin/AIDSin hoitoon (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri);
- lääkkeitä, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli);
- ruokatorven haavaumien ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (karbenoksoloni);
- kivun lievittämiseen tai tulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet, etenkin tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet); mukaanlukien selektiiviset syklo-oksegenaasi-2:n estäjät (Cox-2 estäjät);
- lihasrelaksantit (lihaksia rentouttavat lääkkeet, joita käytetään leikkausten yhteydessä);
- nitroglyseriini ja muut nitraatit tai muut ”vasodilataattoreiksi” kutsutut aineet;
- muut korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaanlukien metyyliidopa;
- rifampisiini (käytetään esim. tuberkuloosin hoitoon), erytromysiini, klaritromysiini (antibiootteja);
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*);
- dantroleeni (infuusio vakaviin ruumiinlämmön poikkeamiin);
- D-vitamiini ja kalsiumsuolat.

Dafiro HCT ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Potilaiden, joille on määrätty Dafiro HCT -valmistetta, ei tulisi käyttää greippiä tai greippimehua. Tämä johtuu siitä, että greipin tai greippimehun käyttö voi johtaa vaikuttavan aineen, amlodipiinin, pitoisuuden lisääntymiseen veressä, mikä voi aiheuttaa Dafiro HCT -tablettien verenpainetta alentavan vaikutuksen arvaamattoman lisääntymisen. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin nautit alkoholia. Alkoholi saattaa aiheuttaa verenpaineen alenemisen liian matalaksi ja/tai lisätä huimauksen tai pyörtymisen mahdollisuutta.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Dafiro HCT -tablettien käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Dafiro HCT -tablettien sijasta. Dafiro HCT -tabletteja ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetat tai aiot aloittaa imettämisen. Pieniä määriä amlodipiinia on havaittu erittyvän äidinmaitoon. Dafiro HCT -tablettien käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti, jos lapsesi on vastasyntynyt tai syntynyt keskosena.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa sinulle huimausta, uneliaisuutta, pahoinvointia tai päänsärkyä. Jos sinulla esiintyy näitä oireita, älä aja äläkä käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Dafiro HCT- tabletteja otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Tämä auttaa sinua saamaan parhaan hyödyn hoidosta ja vähentää haittavaikutusten riskiä.

Tavanomainen Dafiro HCT -annos on **yksi tabletti** vuorokaudessa.

- Tabletit on parasta ottaa aina samaan aikaan päivästä. Aamu on paras ajankohta.
- Ota tabletit vesilasillisen kanssa.
- Voit ottaa Dafiro HCT -tabletin ruuan kanssa tai ilman. Älä käytä Dafiro HCT -tabletteja yhdessä greipin tai greippimehun kanssa.

Hoitovasteen mukaan lääkäri voi suurentaa tai pienentää annosta.

Älä ylitä määrättyä annosta.

Jos otat enemmän Dafiro HCT -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta Dafiro HCT -tablettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohtat ottaa Dafiro HCT -tabletin

Jos unohtat ottaa annoksen tätä lääkettä, ota se heti kun muistat ja jatka sitten hoitoa seuraavasta annoksesta tavanomaiseen aikaan. Jos pian on jo seuraavan annoksen aika, ota vain seuraava tabletti tavanomaisena ajankohtana. **Älä** ota kaksinkertaista annosta (kahta tablettia samalla kertaa) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Dafiro HCT -tablettien käytön

Dafiro HCT -hoidon lopettaminen voi saada verenpainetautisi pahenemaan. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin.

Jatka tämän lääkkeen käyttöä, vaikka tuntisitkin voitisi hyväksi

Verenpainetauti sairastavat eivät usein tunne mitään sairauden merkkejä. Monet tuntevat vointinsa normaaliksi. On hyvin tärkeää, että käytät tätä lääkettä tarkoin lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat hoidosta parhaan tuloksen ja haittavaikutusten vaara pienenee. Huolehdi sovituihin käynneisiin lääkärin vastaanotolle, vaikka tuntisitkin voitisi hyväksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kuten kaikilla yhdistelmävalmisteilla, jotka sisältävät kolmea vaikuttavaa ainetta, yksittäiseen ainesosaan yhdistettyä haittavaikutusta ei voida sulkea pois. Dafiro HCT:n tai yhden sen kolmen vaikuttavan aineen (amlodipiini, valsartaani ja hydroklooritiatsidi) raportoidut sivuvaikutukset ovat lueteltu alla ja niitä saattaa esiintyä Dafiro HCT:n käytön yhteydessä.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaativat välitöntä lääkärin hoitoa.

Kysy heti neuvoa lääkäriltä, jos sinulla on mitään seuraavista vakavista haittavaikutuksista käytettyäsi tätä lääkettä:

Yleiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10:stä):

- huimaus
- matala verenpaine (heikotuksen tunnetta, outoa epätodellista oloa, äkillinen tajunnanmenetys)

Melko harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 100:sta):

- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys (munuaisten toiminnan heikkeneminen)

Harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 1 000:sta):

- itsestään alkava verenvuoto
- epäsäännöllinen sydämensyke
- maksan toimintahäiriöt

Hyvin harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10 000:sta):

- äkillinen hengityksen vinkuminen, rintakipu, hengenahdistus tai hengitysvaikeus
- silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus
- kielen ja kurkun turvotus, jotka aiheuttavat pahoja hengitysvaikeuksia
- vakavat ihoreaktiot, mukaan lukien voimakas ihottuma, nokkosihottuma, ihon punoitus kauttaaltaan koko keholla, voimakas kutina, rakkulamuodostus, ihon hilseily ja turvotus, limakalvojen tulehdus (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), tai muut allergiset reaktiot
- sydänkohtaus
- haiman tulehtuminen, joka voi aiheuttaa voimakasta vatsakipua ja selkäkipua ja johon liittyy erittäin huono olo
- heikotus, mustelmien ilmaantuminen, kuume ja usein toistuvat infektiot
- jäykkyys

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (on esiintynyt useammalla kuin 1 potilaalla 10:stä):

- veren alhainen kaliumpitoisuus
- veren lisääntynyt lipidipitoisuus

Yleiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10:stä):

- uneliaisuus
- sydämentykytys (sydämensykkeen tiedostaminen)
- punastelu
- nilkkojen turvotus (edeema)
- vatsakipu
- ruokailun jälkeinen pahoinvointi
- väsymys
- päänsärky
- tiheä virtsaamistarve
- veren korkea virtsahappopitoisuus
- veren alhainen magnesiumpitoisuus
- veren alhainen natriumpitoisuus
- heitehuimaus, pyörtyminen seisomaan noustessa
- ruokahalun väheneminen
- pahoinvointi ja oksentelu
- kutiava ihottuma ja muun tyyppiset ihottumat
- kyvyttömyys saavuttaa ja ylläpitää erektio

Melko harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 100:sta):

- nopea sydämen syketiheys
- pyörimisen tunne
- näköhäiriöt
- epämiellyttävä tunne mahassa
- rintakipu
- ureatyypipitoisuuden suureneminen, veren kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuden suureneminen
- suuret veren kalsium-, rasva- tai natriumpitoisuudet
- veren kaliumpitoisuuden pieneneminen
- hengityksen haju
- ripuli
- suun kuivuminen
- painon nousu
- ruokahalun menetys
- makuaistin häiriöt
- selkäkipu
- nivelten turvotus
- lihaskouristukset/-heikkous/-kipu
- raajojen kipu
- kyvyttömyys joko seistä tai kävellä normaalisti
- heikkous
- koordinaatiokyvyn poikkeavuudet
- huimaus seisomaan noustaessa tai rasituksen jälkeen
- energian puute
- unihäiriöt
- kihelmöinti tai puutuminen
- neuropatia
- äkillinen, ohimenevä tajunnanmenetys
- matala verenpaine seisomaan noustessa
- yskä
- hengästyneisyys
- kurkun ärsytys
- voimakas hikoilu
- kutina

- laskimon turpoaminen, punoitus ja kipu
- ihon punoitus
- vapina
- mielialan muutokset
- ahdistuneisuus
- masennus
- unettomuus
- makuhäiriöt
- pyörtyminen
- kivuntunnon häviäminen
- näköhäiriöt
- näön heikentyminen
- korvien soiminen
- aivastelu/nenän vuotaminen, joka johtuu nenän limakalvon tulehduksesta (nuha)
- suolentoiminnan muutokset
- ruoansulatushäiriöt
- hiustenlähtö
- ihon kutina
- ihon värimuutos
- virtsaamishäiriöt
- lisääntynyt öinen virtsaamisen tarve
- tihentynyt virtsaamistarve
- rintojen suureneminen tai epä mukavuuden tunne miehillä
- kipu
- huonovointisuus
- painonlasku

Harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 1 000:sta):

- pieni verihiutalemäärä (johon joskus liittyy verenvuotoa tai mustelmia ihon alla)
- sokerin esiintyminen virtsassa
- korkeat verensokeripitoisuudet
- diabeettisen metabolisen tilan paheneminen
- epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- maksan toimintahäiriöt, johon saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta tai virtsan värin muuttuminen tummaksi (hemolyyttinen anemia)
- ihon herkkyyden lisääntyminen auringolle
- punertavat laikut iholla
- munuaisten toiminnan häiriöt
- sekavuus

Hyvin harvinaiset (on esiintynyt korkeintaan 1 potilaalla 10 000:sta):

- veren valkosolujen määrän väheneminen
- verihiutalemäärän väheneminen, mikä saattaa aiheuttaa epätavallista mustelmien muodostumista tai verenvuotoherkkyttä (punasolujen vaurioituminen)
- ikenien turvotus
- vatsan turvotus (gastriitti)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- ihon keltaisuus
- kohonneet maksaentsyymit, jotka saattavat vaikuttaa joihinkin laboratoriotutkimustuloksiin
- lisääntynyt lihasjännitys
- verisuonitulehdus, johon usein liittyy ihottuma
- valoyliherkkyys

- sairaudet, joihin liittyy kankeutta, vapinaa ja/tai liikehäiriöitä
- kuume, kurkkukipu tai suun haavaumat, toistuvat infektiot (veren valkosolujen puutos tai vähyys)
- kalpea iho, väsymys, hengästyminen, tummavirtsaisuus (hemolyyttinen anemia, veren punasolujen poikkeava hajoaminen joko verisuonissa tai muualla elimistössä)
- sekavuus, väsymys, lihasten nykiminen, lihaskouristukset nopea hengitystiheys (hypokloreeminen alkaloosi)
- voimakas ylävatsakipu (haimatulehdus)
- hengitysvaikeudet, joihin liittyy kuume, yskiminen, vinkuva hengitys, hengästyneisyys (hengitysvaikeudet, keuhkoödeema, pneumoniitti)
- kasvojen ihottuma, nivelkipu, lihashäiriöt, kuume (lupus erythematosus (SLE-tauti))
- verisuonitulehdus, johon liittyy oireita kuten ihottuma, violetin-punaisia näppylöitä, kuumetta (vaskuliitti)
- vaikea ihosairaus, josta aiheutuu ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon hilseilyä, kuumetta (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- muutokset munuaisten toimintaa osoittavissa veriarvoissa, veren kaliumpitoisuuden suureneminen, veren punasolujen vähyys
- poikkeavuudet veren punasolukokeessa
- tietyntyyppisten veren valkosolujen ja verihiutaleiden pienet pitoisuudet
- veren kreatiinipitoisuuden suureneminen
- poikkeavuudet maksan toimintakokeessa
- voimakkaasti vähentynyt virtsan erityys
- verisuonitulehdus
- heikotus, mustelmat ja toistuvat infektiot (aplastinen anemia)
- näön heikkeneminen tai kipu silmissä johtuen korkeasta paineesta (mahdollisia merkkejä ahdaskulmaglaukoomasta)
- hengästyminen
- voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys (mahdollinen merkki munuaisten toimintahäiriöstä tai vajaatoiminnasta)
- vakava ihosairaus, joka aiheuttaa ihottumaa, ihon punoitusta, rakkuloiden muodostumista huuliin, silmiin tai suuhun, ihon kuoriutumista, kuumetta (monimuotoinen punavihoittuma)
- lihaskouristukset
- kuume (pyreksia)
- rakkuloiden muodostuminen iholle (rakkulaihottuman oire)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Dafiro HCT- tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä Dafiro HCT -pakkausta, jos pakkaus on vahingoittunut.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dafiro HCT sisältää

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Dafiro HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospondoni; vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi, makrogoli 4000, talkki, titaanidioksidi (E 171).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Dafiro HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospondoni; vedetön kolloidinen piidioksidi; magnesiumstearaatti; hypromelloosi, makrogoli 4000, talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Dafiro HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospondoni; vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 4000, talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Dafiro HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 160 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospondoni; vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 4000, talkki, keltainen rautaoksidi (E 172).

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Dafiro HCT -tablettien vaikuttavat aineet ovat amlodipiini (amlodipiinibesylaattina), valsartaani ja hydroklooritiatsidi. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesylaattina), 320 mg valsartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa; krospondoni; vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 4000, talkki, keltainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on ”NVR” ja toisella puolella ”VCL”.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on ”NVR” ja toisella puolella ”VDL”.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on ”NVR” ja toisella puolella ”VEL”.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on ”NVR” ja toisella puolella ”VHL”.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat ruskeankeltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on ”NVR” ja toisella puolella ”VFL”.

Dafiro HCT -tabletteja on saatavana 14, 28, 30, 56, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä pakkauksina, 280 tabletin monipakkauksina (koostuvat neljästä pakkauksesta, joissa kussakin on 70 tablettia, tai kahdestakymmenestä pakkauksesta, joissa kussakin on 14 tablettia) sekä 56, 98 tai 280 tabletin perforoidussa yksittäisannosläpipainopakkauksen sisältävinä sairaalapakkauksina.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

UCB Innere Medizin GmbH & Co. KG
Tel: +49 2173 48 4949

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>