

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки  
Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки  
Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан (valsartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

### Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан (valsartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

### Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан (valsartan) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

### Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан (valsartan) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

### Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат), 320 mg валсартан (valsartan) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

### Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Бели, овални, двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “VCL” от другата.

### Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Бледожълти, овални, двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “VDL” от другата.

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

Жълти, овални, двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “VEL” от другата.

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

Кафявожълти, овални, двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “VHL” от другата.

#### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки

Кафявожълти, овални, двойно изпъкнали таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “NVR” от едната страна и “VFL” от другата.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, при които е постигнат задоволителен контрол върху артериалното налягане с комбинацията амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид (HCT), прилагани като три отделни лекарствени форми или като фиксирана двойна комбинация и отделна лекарствена форма.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Препоръчаната доза Dafiro HCT е една таблетка дневно, за предпочитане сутрин.

Преди да преминат на лечение с Dafiro HCT пациентите трябва да бъдат на фиксирани дози от съответните монокомпоненти, които приемат по същото време. Дозата на Dafiro HCT се определя на база дозите на отделните компоненти от комбинацията в момента на преминаването.

Максималната препоръчвана доза Dafiro HCT е 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Поради хидрохлоротиазидната компонента Dafiro HCT е противопоказан при пациенти с анурия (вж. точка 4.3) и при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Поради валсартановата компонента Dafiro HCT е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg и поради тази причина Dafiro HCT не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръки за дозата на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не са установени. При преминаване на подходящи пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) и чернодробно увреждане към лечение с Dafiro HCT, трябва да се използва най-ниската налична доза амлодипин.

### *Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето*

Съществува ограничен опит с употребата на Dafigo НСТ, особено в максимални дози, при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето. Препоръчва се повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при прилагане на максималната доза Dafigo НСТ 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)*

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Dafigo НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени. При преминаване на подходящи пациенти с хипертония (вж. точка 4.1) към лечение с Dafigo НСТ, трябва да се използва най-ниската налична доза амлодипин.

### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Dafigo НСТ в педиатричната популация (пациенти на възраст под 18 години) за показанието лечение на есенциална хипертония.

### Начин на приложение

Перорално приложение

Dafigo НСТ може да се приема с или без храна.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко количество вода, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества, други сулфонамидни производни, дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Чернодробно увреждане, билиарна цироза или холестаза.
- Тежко бъбречно увреждане ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), анурия и при пациенти на диализа.
- Едновременната употреба на Dafigo НСТ с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изхода на лява камера (напр. хипертрофична обструктивна кардиомиопатия и високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

### Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

Екссесивна хипотония, включително ортостатична хипотония, се наблюдава при 1,7% от пациентите, лекувани с максималната доза Dafigo НСТ (10 mg/320 mg/25 mg) спрямо 1,8% при пациентите на валсартан/хидрохлоротиазид (320 mg/25 mg), 0,4% при пациентите на амлодипин/валсартан (10 mg/320 mg) и 0,2% при пациентите на хидрохлоротиазид/амлодипин (25 mg/10 mg) в хода на контролирано изпитване при пациенти с умерена до тежка, неусложнена хипертония.

При пациенти с натриев и/или обемен дефицит, приемащи високи дози диуретици е възможно да възникне симптоматична хипотония след започване на лечението с Dafigo НСТ. Dafigo НСТ трябва да се прилага само след коригиране на предшестващ натриев и/или обемен дефицит.

Ако при лечение с Dafigo НСТ настъпи ексцесивна хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и при необходимост да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Лечението може да бъде продължено след като се стабилизира артериалното налягане.

### Промени в серумните електролити

#### Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В хода на контролираното клинично изпитване на Dafigo НСТ при много от пациентите противоположните ефекти на валсартан 320 mg и хидрохлоротиазид 25 mg върху нивата на серумния калий почти се неутрализират взаимно. При други пациенти, единият или другият ефект може да доминира. Периодично, на подходящи интервали от време, трябва да се изследват нивата на серумните електролити с цел откриване на възможни електролитни нарушения.

Периодично изследване на нивата на серумните електролити, по-специално на калия, трябва да се провежда на определени интервали от време с цел откриване на възможни електролитни нарушения, особено при пациенти с други рискови фактори като нарушена бъбречна функция, лечение с други лекарствени продукти или предхождаща анамнеза за електролитни нарушения.

#### Валсартан

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва съответно да се мониторират.

#### Хидрохлоротиазид

Лечението с Dafigo НСТ трябва да се започне само след коригиране на хипокалиемията и съпътстващата хипомагнезиемия. Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипокалиемия или да обострят предшестваща хипокалиемия. Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, чието състояние е свързано със повишена загуба на калий, като например сол губещи нефропатии или преренално (кардиогенно) увреждане на бъбречната функция. Ако по време на терапия с хидрохлоротиазид се развие хипокалиемия, приемът на Dafigo НСТ трябва да се преустанови до стабилно възстановяване на баланса на калия.

Тиазидните диуретици могат да ускорят нова поява на хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза или да обострят предшестваща хипонатриемия. Наблюдавана е хипонатриемия, съпроводена от неврологична симптоматика (гадене, прогресивна дезориентация, апатия). Лечението с хидрохлоротиазиди трябва да се започва след коригиране на предшестваща хипонатриемия. В случай на тежка или бързо развиваща се хипонатриемия по време на лечението с Dafigo НСТ, лечението трябва да бъде спряно до нормализиране на нивата на натрия.

Всички пациенти, приемащи тиазидни диуретици трябва периодично да бъдат проследявани за електролитни нарушения, особено на калия, натрия и магнезия.

### Бъбречно увреждане

Тиазидните диуретици могат да ускорят азотемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Когато Dafigo НСТ се прилага при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично проследяване на нивата на серумните електролити (включително на калия), креатинина и пикочната киселина. Dafigo НСТ е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или провеждащи диализа (вж. точка 4.3).

Не се изисква коригиране на дозата на Dafigo НСТ при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

### Стеноза на бъбречна артерия

Dafiro НСТ трябва да се прилага с повишено внимание за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или при стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти може да се получи повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин.

### Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Dafiro НСТ при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

### Чернодробно увреждане

Валсартан основно се елиминира непроменен чрез жлъчката. Полуживотът на амлодипин е удължен, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозата. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза максималната препоръчвана доза валсартан е 80 mg, следователно Dafiro НСТ не е подходящ при тази група пациенти (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

### Ангиоедем

Съобщава се за случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващ обструкция на дихателните пътища и/или оток на лицето, устните, фаринкса и/или езика при пациенти, лекувани с валсартан. Някои от тези пациенти са имали и преди това ангиоедем, при лечение с други лекарствени продукти, включително ACE инхибитори. Dafiro НСТ трябва да се спре незабавно при пациентите, които получат ангиоедем и не трябва да се прилага отново.

### Сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето/постмиокарден инфаркт

Като последица от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система при предразположени пациенти могат да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с ACE инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери се свързва с олигурия и/или прогресивна азотемия и (рядко) с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Подобни резултати са съобщени за валсартан. Оценката на пациентите със сърдечна недостатъчност и или постмиокарден инфаркт трябва да включва винаги оценка на бъбречната функция.

В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA (New York Heart Association Classification), с неischemична етиология, амлодипин се свързва с повишен брой съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаваща се сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо.

Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Необходимо е повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, особено при високата доза Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като съществуващите данните при тази пациентска популация са ограничени.

### Аортна и митрална клапна стеноза

Както при всички други вазодилататори е необходимо спазване на специални предпазни мерки при пациенти с митрална клапна стеноза или значима аортна стеноза, която не е високостепенна.

### Бременност

Ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АПРБ се счита за жизнено важно, на пациентките, които планират да забременеят, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

### Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с ангиотензин II рецепторния блокер валсартан, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система не е активирана. Поради тази причина Dafigo HCT не се препоръчва при тази популация.

### Системен лупус еритематодес

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да обострят или да активират системен лупус еритематодес.

### Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Поради хидрохлоротиазидната компонента Dafigo HCT е противопоказан при симптоматична хиперурикемия. Хидрохлоротиазид може да повиши серумните нива на пикочната киселина, поради намаления клирънс на пикочната киселина и може да причини или да обостри хиперурикемията, както и да ускори появата на подагра при предразположени пациенти.

Тиазидите намаляват екскрецията на калций с урината и могат да предизвикат преходно и леко покачване на серумния калций при липсата на известни нарушения в калциевия метаболизъм. Dafigo HCT е противопоказан при пациенти с хиперкалциемия и трябва да се прилага само след коригиране на предшестваща хиперкалциемия. Приемът на Dafigo HCT трябва да бъде прекратен при развитие на хиперкалциемия по време на лечението. Серумните нива на калция трябва периодично да се проверяват по време на лечението с тиазиди. Подчертаната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждане на изследвания на функцията на паратиреоидните жлези.

### Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението с Dafigo HCT възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва спиране на лечението. Ако се счита за необходимо повторно прилагане на диуретика, се препоръчва защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

### Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазидът е сулфонамид и е свързан с реакция на идиосинкразия, водеща до остра транзиторна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаляване на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмица след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението.

Първоначалното лечение е да се прекрати приема на хидрохлоротиазид, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

### Общи

Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни блокери. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.

### Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Препоръчва се повишено внимание, включително по-често мониториране на артериалното налягане, при пациенти в старческа възраст, особено при прилагане на максималната доза Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg, тъй като данните за употреба при тази пациентска популация са ограничени.

### Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и АРБ не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

### Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид. Фотосенсибилизиращите ефекти на хидрохлоротиазид могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи хидрохлоротиазид, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на хидрохлоротиазид може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията на Dafigo НСТ с други лекарствени продукти. Следователно, в тази точка е представена информация единствено за известните при отделните активни вещества взаимодействия с други лекарствени продукти.

Важно е да се има предвид, че Dafigo НСТ може да засили хипотензивните ефекти на други антихипертензивни средства.

##### Не се препоръчва едновременно приложение

<b>Dafigo НСТ отделни компоненти</b>	<b>Известни взаимодействия със следните средства</b>	<b>Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти</b>
Валсартан и НСТ	Литий	Съобщава се за обратимо повишаване на концентрацията на литий в серума и токсичност при едновременно прилагане на литий с АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително валсартан или тиазидни диуретици. Тъй като бъбречният клирънс на лития е намален от тиазидите, рискът от литиева токсичност е възможно допълнително да се повиши при прием на Dafigo НСТ. Поради тази причина се препоръчва внимателно проследяване на серумните нивата на литий при едновременна употреба.
Валсартан	Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калий	Ако се сметне за необходимо едновременно с валсартан да се предприше лекарствен продукт, който повлиява нивата на калий, се препоръчва често мониториране на плазмените нива на калий.
Амлодипин	Грейпфрут или сок от грейпфрут	Не се препоръчва едновременната употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността на амлодипин може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Изисква се повишено внимание при едновременно приложение

<b>Dafiro НСТ отделни компоненти</b>	<b>Известни взаимодействия със следните средства</b>	<b>Ефект на взаимодействието с други лекарствени продукти</b>
Амлодипин	<i>СУР3А4 инхибитори</i> (напр. кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СУР3А4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.
	<i>СУР3А4 индуктори</i> (антиконвулсанти [напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, <i>Hypericum perforatum</i> [жълт кантарион])	При едновременно приложение на известни индуктори на СУР3А4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни СУР3А4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).
	<i>Симвастатин</i>	Многократното приложение на амлодипин 10 mg едновременно със симвастатин 80 mg повишава със 77% експозицията на симвастатин спрямо самостоятелното приложение на симвастатин. Препоръчва се намаляване на дозата на симвастатин до 20 mg дневно при пациентите на лечение с амлодипин.
	<i>Дантролен (инфузия)</i>	При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигна хипертермия и при овладяване на малигна хипертермия.
Валсартан и НСТ	<i>Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включващи селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (СОХ-2 инхибитори), ацетилсалицилова киселина (&gt;3 g/ден) и неселективни НСВПС</i>	НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект, както на ангиотензин II рецепторните блокери, така и на хидрохлоротиазид, когато се прилагат едновременно. Освен това едновременната употреба на Dafiro НСТ и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция, и повишаване на нивата на серумния калий. Поради тази причина се препоръчва мониториране на бъбречната функция при започване на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.
Валсартан	<i>Инхибитори на ъптейк транспорта (рифампицин, циклоспорин) или</i>	Резултатите от <i>in vitro</i> проучване с тъкан от човешки черен дроб показва, че валсартан е субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и на чернодробния ефлуксен транспортер MRP2.

	<i>ефлуксия транспортер (ритонавир)</i>	Едновременното приложение с инхибитори на ъптейк транспортера (рифампицин, циклоспорин) или на ефлуксия транспортер (ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан.
НСТ	<i>Алкохол, барбитурати или наркотици</i>	Едновременното прилагане на тиазидните диуретици с вещества, които също имат понижаващ кръвното налягане ефект (напр. чрез намаляване на активността на централната нервна система или директна вазодилатация) може да потенцира появата на ортостатична хипотония.
	<i>Амантадин</i>	Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.
	<i>Антихолинергични средства и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет</i>	Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните средства (напр. атропин, бипериден), вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетиците като цизарпид да могат да намалят бионаличността на тиазидните диуретици.
	<i>Антидиабетни средства (напр. инсулин и перорални антидиабетни средства)</i> – <i>Метформин</i>	Тиазидите могат да нарушат глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозите на антидиабетните лекарствени продукти.  Метформин трябва да се приема с повишено внимание поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.
	<i>Бета-блокери и диазоксид</i>	Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на диазоксид.
	<i>Циклоспорин</i>	Едновременното прилагане с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.
	<i>Цитотоксични средства</i>	Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните средства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.
	<i>Дигиталисови гликозиди</i>	Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагниемия могат да се извият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.
	<i>Йодни контрастни вещества</i>	В случай на диуретик-индуцирана дехидратация има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодните продукти. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества.
	<i>Йонообменни смоли</i>	Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се намалява от холестирамин

	или холестипол. Това може да доведе до субтерапевтични ефекти на тиазидните диуретици. Прилагането на хидрохлоротиазид и на йонообменните смоли поотделно, така че хидрохлоротиазид да се прилага поне 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменната смола, би намалило взаимодействието.
<i>Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на калия</i>	Хипокалиемичните ефекти на хидрохлоротиазид могат да бъдат повишени при съвместно приложение с калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренкортикотропен хормон (АСТН), амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G и производни на салициловата киселина или антиаритмици. Ако е необходимо предписването на тези лекарствени продукти едновременно с комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия.
<i>Лекарствени продукти, повлияващи серумното ниво на натрия</i>	Хипонатриемичният ефект на диуретиците може да се усили при съвместно приложение с определени лекарствени продукти като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични средства и др. Необходимо е повишено внимание при съвместно приложение на тези лекарствени продукти.
<i>Лекарствени продукти, които могат да индуцират torsades de pointes</i>	Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание с продукти, които могат да индуцират <i>torsades de pointes</i> , по-специално антиаритмици Клас Ia и Клас III, както и някои антипсихотици.
<i>Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)</i>	Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.
<i>Метилдопа</i>	Има отделни съобщения за случаи на хемолитична анемия, възникнала при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.
<i>Недеполяриращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)</i>	Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.
<i>Други антихипертензивни лекарствени продукти</i>	Тиазидите потенцират антихипертензивното действие на другите антихипертензивни лекарства (напр. гуанетидин, метилдопа, бета блокери, вазодилататори, блокери на калциевите канали, АСЕ инхибитори, ARB и Директни Ренинови Инхибитори [ДРИ]).
<i>Пресорни амини (напр. норадреналин,</i>	Хидрохлоротиазид може да намали отговора към пресорни амини като норадреналин. Клиничната

адреналин)	значимост на този ефект е неопределена и не е достатъчна за прекратяване на тяхната употреба.
<i>Витамин D и калциеви соли</i>	Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций. Едновременното приложение с тиазидни диуретици може да доведе до хиперкалциемия при пациенти предразположени към хиперкалциемия (напр. при хиперпаратиреоидизъм, злокачествени заболявания или витамин D-медиирани състояния) чрез повишаване на тубулната калциева реабсорбция.

#### Двойно блокиране на РААС с АРБ, АСЕ инхибитори или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

#### Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Приложение по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

#### Валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АПРБ) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРБ е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не водят до окончателни заключения. Все пак, леко повишение на риска не може да се изключи. Въпреки че няма данни от контролирани епидемиологични проучвания за риска при ангиотензин II рецепторните блокери (АПРБ) подобен риск може да съществува за този клас лекарствени продукти. Освен ако продължаването на АПРБ терапията се сметне за жизнено важно, пациенти с планирана бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при бременност. Ако се установи бременност, лечението с АПРБ трябва да се преустанови незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Експозицията на АПРБ по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фетотоксичност (намаление на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай че се установи експозиция на АПРБ от втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа на плода чрез ултразвук.

Новородени, чийто майки са приемали АПРБ, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

### Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални ефекти като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

### Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Липсва опит с употребата на Dafigo HCT при бременни. Въз основа на съществуващите данни от проучвания с отделните компоненти, употребата на Dafigo HCT не се препоръчва през първия триместър от бременността и е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

### Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Липсват данни относно употребата на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Във високи дози тиазидите предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърмата. Dafigo HCT не се препоръчва по време на кърмене. Ако Dafigo HCT се прилага по време на кърмене, дозите трябва да бъдат колкото се може по-ниски. Предпочита се алтернативна терапия с установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени и преждевременно родени деца.

### Фертилитет

Няма клинични проучвания относно влиянието на Dafigo HCT върху фертилитета.

### Валсартан

Валсартан няма нежелани ефекти върху репродуктивната способност на мъжки и женски плъхове при прием на перорални дози до 200 mg/kg/ден. Тази доза е 6 пъти максималната препоръчителна доза при хора, определена на база mg/m<sup>2</sup> (изчислението е за перорална доза от 320 mg/ден и 60-килограмов пациент).

### Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките (вж.точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите, които приемат Dafigo HCT и шофират или работят с машини трябва да имат предвид, че понякога е възможно да се появят умора и замаяване.

Амлодипин може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи Dafigo HCT, получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Dafigo НСТ, представен по-долу се основава на клинични проучвания, проведени с Dafigo НСТ и познатите профили на безопасност на отделните компоненти амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид.

### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Dafigo НСТ е оценена при неговата максимална доза 10 mg/320 mg/25 mg в хода на едно контролирано краткосрочно (8 седмици) клинично проучване с 2 271 пациенти, 582 от които приемат валсартан в комбинация с амлодипин и хидрохлоротиазид. Нежеланите реакции като цяло са били леки и преходни по характер и само в редки случаи са налагали преустановяване на лечението. По време на това активно контролирано клинично изпитване най-честите причини за преустановяване на лечението с Dafigo НСТ са били замаяност и хипотония (0,7%).

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване не са наблюдавани значими нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции в сравнение с известните при монотерапия или комбинирана терапия с отделните компоненти.

По време на 8-седмичното контролирано клинично проучване наблюдаваните при комбинацията Dafigo НСТ промени в лабораторните показатели са били минимални и в съответствие с фармакологичния механизъм на действие на отделните компоненти. Наличието на валсартан в тройната комбинация отслабва хипокалиемичния ефект на хидрохлоротиазид.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Следващите нежелани реакции, изброени според системно-органични класове по MedDRA и честота, се отнасят за Dafigo НСТ (амлодипин/валсартан/НСТ) и поотделно за амлодипин, валсартан и НСТ. Много чести:  $\geq 1/10$ ; чести:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; нечести:  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ; редки:  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ; много редки:  $< 1/10\ 000$ , с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системно-органични класове	Нежелани реакции	Честота			
		Dafigo НСТ	Амлодипин	Валсартан	НСТ
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)	--	--	--	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Агранулоцитоза, костномозъчна недостатъчност	--	--	--	Много редки
	Понижен хемоглобин и хематокрит	--	--	С неизвестна честота	--
	Хемолитична анемия	--	--	--	Много редки
	Левкопения	--	Много редки	--	Много редки
	Неутропения	--	--	С неизвестна честота	--
	Тромбоцитопения, понякога с пурпура	--	Много редки	С неизвестна	Редки

				честота	
	Апластична анемия	--	--	--	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	--	Много редки	С неизвестна честота	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести	--	--	--
	Хиперкалциемия	Нечести	--	--	Редки
	Хипергликемия	--	Много редки	--	Редки
	Хиперлипидемия	Нечести	--	--	--
	Хиперурикемия	Нечести	--	--	Чести
	Хипохлоремична алкалоза	--	--	--	Много редки
	Хипокалиемия	Чести	--	--	Много чести
	Хипомагнезиемия	--	--	--	Чести
	Хипонатриемия	Нечести	--	--	Чести
	Влошаване на диабета	--	--	--	Редки
Психични нарушения	Депресия	--	Нечести	--	Редки
	Инсомния/нарушения на съня	Нечести	Нечести	--	Редки
	Промени в настроението	--	Нечести	--	
	Обърканост	--	Редки	--	--
Нарушения на нервната система	Координационни нарушения	Нечести	--	--	--
	Замаяност	Чести	Чести	--	Редки
	Постурална замаяност, замаяност при усилие	Нечести	--	--	--
	Дисгеузия	Нечести	Нечести	--	--
	Екстрапирамидна симптоматика	--	С неизвестна честота	--	--
	Главоболие	Чести	Чести	--	Редки
	Хипертония	--	Много редки	--	--
	Летаргия	Нечести	--	--	--
	Парестезии	Нечести	Нечести	--	Редки
	Периферна невропатия, невропатия	Нечести	Много редки	--	--
	Сомнолентност	Нечести	Чести	--	--
	Синкоп	Нечести	Нечести	--	--
	Тремор	--	Нечести	--	--
	Хипоестезия	--	Нечести	--	--
Нарушения на очите	Остра закритоъгълна глаукома	--	--	--	С неизвестна честота
	Зрителни нарушения	--	Нечести	--	--
	Зрително увреждане	Нечести	Нечести	--	Редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	--	Нечести	--	--
	Световъртеж	Нечести	--	Нечести	--



Сърдечни нарушения	Палпитации	--	Чести	--	--
	Тахикардия	Нечести	--	--	--
	Аритмии (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	--	Много редки	--	Редки
	Миокарден инфаркт	--	Много редки	--	--
Съдови нарушения	Почервяване	--	Чести	--	--
	Хипотония	Чести	Нечести	--	--
	Ортостатична хипотония	Нечести	--	--	Чести
	Флебит, тромбофлебит	Нечести	--	--	--
	Васкулит	--	Много редки	С неизвестна честота	--
Респираторни, гръдни и медиастиални нарушения	Кашлица	Нечести	Много редки	Нечести	--
	Диспнея	Нечести	Нечести	--	--
	Респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит	--	--	--	Много редки
	Ринит	--	Нечести	--	--
	Възпалено гърло	Нечести	--	--	--
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, болка в горната част на корема	Нечести	Чести	Нечести	Редки
	Лош дъх	Нечести	--	--	--
	Промени в чревната перисталтика	--	Нечести	--	--
	Запек	--	--	--	Редки
	Понижен апетит	--	--	--	Чести
	Диария	Нечести	Нечести	--	Редки
	Сухота в устата	Нечести	Нечести	--	--
	Диспепсия	Чести	Нечести	--	--
	Гастрит	--	Много редки	--	--
	Хиперплазия на венците	--	Много редки	--	--
	Гадене	Нечести	Чести	--	Чести
	Панкреатит	--	Много редки	--	Много редки
	Повръщане	Нечести	Нечести	--	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Отклонения в чернодробните функционални показатели, включително повишаване на серумния билирубин	--	Много редки**	С неизвестна честота	--
	Хепатит	--	Много редки	--	--
	Интрахепатална холестаза, жълтеница	--	Много редки	--	Редки

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia	--	Нечести	--	
	Ангиоедем	--	Много редки	С неизвестна честота	--
	Булозен дерматит	--	--	С неизвестна честота	--
	Реакции, наподобяващи кожен лупус еритематодес, реактивиране на кожен лупус еритематодес	--	--	--	Много редки
	Еритема мултиформе	--	Много редки	--	С неизвестна честота
	Екзантем	--	Нечести	--	--
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести	--	--
	Реакции на свръхчувствителност*	--	Много редки	--	Редки
	Пруритус	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Пурпура	--	Нечести	--	Rare
	Обрив	--	Нечести	С неизвестна честота	Чести
	Обезцветяване на кожата	--	Нечести	--	--
	Уртикария и други видове обрив	--	Много редки	--	Чести
	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза	--	С неизвестна честота	--	Много редки
	Ексфолиативен дерматит	--	Много редки	--	--
	Синдром на Stevens-Johnson	--	Много редки	--	--
	Едем на Quincke	--	Много редки	--	--
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	--	Нечести	--	--
	Болки в гърба	Нечести	Нечести	--	--
	Оток на ставите	Нечести	--	--	--
	Мускулни спазми	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Мускулна слабост	Нечести	--	--	--
	Миалгия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота	--
	Болки в крайниците	Нечести	--	--	--
	Оток на глезените	--	Чести	--	--

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишен креатинин в кръвта	Нечести	--	С неизвестна честота	--
	Микционни нарушения		Нечести		
	Никтурия	--	Нечести	--	--
	Полакиурия	Чести	Нечести		
	Бъбречна дисфункция	--	--	--	С неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност	Нечести	--	--	С неизвестна честота
	Бъбречна недостатъчност и увреждане	--	--	С неизвестна честота	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести	--	Чести
	Гинекомастия		Нечести	--	--
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Абазия, нарушения в походката	Нечести	--	--	--
	Астения	Нечести	Нечести	--	С неизвестна честота
	Дискомфорт, неразположение	Нечести	Нечести	--	--
	Умора	Чести	Чести	Нечести	--
	Болка в гърдите, която не е свързана със сърцето	Нечести	Нечести	--	--
	Оток	Чести	Чести	--	--
	Болка	--	Нечести	--	--
	Пирексия	--	--	--	С неизвестна честота
Изследвания	Повишаване на липидите		--		Много чести
	Повишаване на уреята в кръвта	Нечести	--	--	--
	Повишаване на пикочната киселина в кръвта	Нечести	--	--	
	Глюкозурия				Редки
	Понижен калий в кръвта	Нечести	--	--	--
	Повишен калий в кръвта	--	--	С неизвестна честота	--
	Надаване на тегло	Нечести	Нечести	--	--
	Спадане на тегло	--	Нечести	--	--

\* Вижте точка 4.4 “Фоточувствителност”

\*\* Най-често свързано с холестаза

## Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между хидрохлоротиазид и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Няма опит със случаи на предозиране с Dafiro НСТ. Главният симптом на предозиране с валсартан вероятно е изразена хипотония и замаяност. Предозирането с амлодипин може да доведе до екстремна периферна вазодилатация и вероятно рефлексна тахикардия. Има съобщения за случаи на изразена и потенциално пролонгирана системна хипотония, включително шок с фатален изход при предозиране с амлодипин.

### Лечение

#### Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

Клинично значимата хипотония поради предозиране на Dafiro НСТ изисква активна сърдечно-съдова реанимация, включваща често мониториране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, в случай че няма противопоказания за приложението му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

#### Амлодипин

Ако продуктът е погълнат наскоро могат да се обсъждат стимулиране на повръщането или стомашна промивка. Приложението на активен въглен при зриви доброволци непосредствено или до два часа след поглъщането на амлодипин значимо намалява абсорбцията на продукта. Амлодипин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

#### Валсартан

Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

#### Хидрохлоротиазид

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано със загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия в резултат на ексцесивната диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или изразена сърдечна аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Не е установена степента на очистване на хидрохлоротиазид при хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средствата, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери, други комбинации, АТС код: C09DX01.

#### Механизъм на действие

Dafigo НСТ е комбинация от три антихипертензивни съставки с допълващ се механизъм на контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, валсартан към класа на ангиотензин II рецепторните блокери, а хидрохлоротиазид към класа на тиазидните диуретици. Комбинацията на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект.

#### Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

##### Клинична ефикасност и безопасност

Dafigo НСТ е изпитван в двойно-сляпо, активно контролирано проучване при пациенти с хипертония. Общо 2 271 пациенти с умерена до тежка хипертония (средното изходно систолно/диастолно артериално налягане е било 170/107 mmHg) са лекувани с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид 10 mg/320 mg/25 mg, валсартан/хидрохлоротиазид 320 mg/25 mg, амлодипин/валсартан 10 mg/320 mg или хидрохлоротиазид/амлодипин 25 mg/10 mg. В началото на проучването на пациентите са назначени по-ниски дози от предписаните им терапевтични комбинации и впоследствие на 2 седмица са титрирани до пълните им терапевтични дози.

На 8 седмица средното понижаване на систолното/диастолното артериално налягане е 39,7/24,7 mmHg с Dafigo НСТ, 32,0/19,7 mmHg с валсартан/хидрохлоротиазид 33,5/21,5 mmHg с амлодипин/валсартан и 31,5/19,5 mmHg с амлодипин/хидрохлоротиазид. Тройната комбинация превъзхожда статистически значимо всяка една от трите двойни комбинации в понижаването на диастолното и систолното артериално налягане. Понижаването на систолното/диастолното артериално налягане с Dafigo НСТ е с 7,6/5,0 mmHg по-голямо, отколкото с валсартан/хидрохлоротиазид, с 6,2/3,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/валсартан и с 8,2/5,3 mmHg по-голямо, отколкото с амлодипин/хидрохлоротиазид. Оптималният антихипертензивен ефект се постига след 2 седмичен прием на максималната доза Dafigo НСТ. Статистически по-голям процент пациенти постигат контрол върху артериалното си налягане (<140/90 mmHg) с Dafigo НСТ (71%) в сравнение с всяка една от трите двойни комбинации (45-54%) ( $p < 0,0001$ ).

В подгрупа от 283 пациенти, анализ фокусиран върху амбулаторното мониториране на артериалното налягане, показва клинично и статистически по-голямо понижение на 24-часовото систолно и диастолно артериално налягане, при лечение с тройната комбинация спрямо валсартан/хидрохлоротиазид, валсартан/амлодипин и хидрохлоротиазид/амлодипин.

#### Амлодипин

##### Механизъм на действие

Амлодипин, който влиза в състава на Dafigo НСТ инхибира трансмембранното навлизане на калциевы йони в сърдечните и съдовите гладки мускули. Антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовите гладки мускули, което води до намаляване на съдовото съпротивление и оттам на артериалното налягане.

### Фармакодинамични ефекти

Експериментални данни показват, че амлодипин се свързва и с дихидропиридиновите и с недихидропиридиновите места за свързване. Процесите на съкращение на сърдечния мускул и на съдовите гладки мускули са зависими от придвижването на извънклетъчните калциеви йони в клетките на мускулите през специфични йонни каналчета.

Приложението на терапевтична доза амлодипин при пациенти с хипертония се последва от вазодилатация, която води до намаляване на артериалното налягане в легнало и в изправено положение. При хронична употреба това понижаване на артериалното налягане не се съпътства от значими промени в сърдечната честота или плазмените нива на катехоламините.

Плазмените концентрации корелират с ефекта, както при млади, така и при пациенти в старческа възраст.

При хипертоници с нормална бъбречна функция, терапевтичните дози амлодипин водят до намаляване на бъбречното съдово съпротивление и увеличаване на гломерулната филтрация, и ефективния бъбречен кръвоток, без да променят филтрационната фракция или протеинурията.

Както и при другите блокери на калциевите канали, хемодинамичните измервания на сърдечната функция в покой и при натоварване (или ходене) при пациенти с нормална функция на камерите, лекувани с амлодипин, като цяло показват леко покачване на сърдечния индекс без значимо повлияване на  $dP/dt$ , или на левокамерното и диастолното налягане или обем. В проучвания за хемодинамика, амлодипин не се свързва с негативен инотропен ефект, когато се прилага в границите на терапевтичните дози при здрави животни и хора, дори когато при хора се прилага едновременно с бета-блокери.

При здрави хора и животни амлодипин не променя синоатриалната нодална функция и атриовентрикуларното провеждане. В клинични проучвания, в които амлодипин е прилаган в комбинация с бета-блокери на пациенти с хипертония или стенокардия, не са наблюдавани нежелани ефекти спрямо параметрите на електрокардиограмата.

Амлодипин е проучван при пациенти с хронична стабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия и ангиографски документирано заболяване на коронарните съдове.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Употреба при пациенти с хипертония*

Рандомизирано двойносляпо проучване за заболяемост и смъртност ALLHAT (Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп) (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (АСЕ инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестваш миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), липопротеини с висока плътност - холестерол <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиографски (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или не-фатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07)  $p=0,65$ . При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечно-съдова крайна точка) е била сигнификантно по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $P < 0,001$ ). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

## Валсартан

### Механизъм на действие

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокер. Той въздейства селективно върху  $AT_1$  рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II.

### Клинична ефикасност и безопасност

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пика в понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При редовен прием максимума в редуцията на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици.

## Хидрохлоротиазид

### Механизъм на действие

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува рецептор с висок афинитет, който представлява основното място на свързване за действието на тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на  $NaCl$  в дисталните извити каналчета. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на  $Na^+Cl^-$  симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на  $Cl^-$ , и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлор в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазменния обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий.

### Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между хидрохлоротиазид и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на хидрохлоротиазид (кумулятивно  $\geq 50\ 000$  mg) е свързана с коригирано отношение на шансовете (OR) 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на хидрохлоротиазид: за 633 случаи на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ( $\sim 25\ 000$  mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ( $\sim 100\ 000$  mg) (вж. също точка 4.4).

## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Dafigo НСТ във всички подгрупи на педиатричната популация при есенциална хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## Други: двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и АРБ.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и АРБ.

АСЕ инхибитори и АРБ следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точка 4.4).

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или АРБ при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Линейност

Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид имат линейна фармакокинетика.

### Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

След перорално приложение на Dafigo НСТ при здрави възрастни пикови плазмени концентрации на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид се достигат съответно за 6-8 часа, 3 часа и 2 часа. Скоростта и степента на абсорбцията на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид при Dafigo НСТ са същите, както при прилагането им самостоятелно.



## Амлодипин

### Абсорбция

След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, пикова плазмена концентрация се достига за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

### Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучвания с амлодипин показват, че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини.

### Биотрансформация

Амлодипин се метаболизира основно (приблизително 90%) в черния дроб до неактивни метаболити.

### Елиминиране

Елиминирането на амлодипин от плазмата е бифазно с терминален полуживот на елиминиране приблизително 30 до 50 часа. Стационарни плазмени нива се достигат след продължителен прием за 7-8 дни. 10% от оригиналния амлодипин и 60% от неговите метаболити се екскретират с урината.

## Валсартан

### Абсорбция

След перорално приложение на валсартан пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (определена чрез AUC) на валсартан с около 40% и пиковата плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) с около 50%, въпреки това около 8 часа след приема плазмените концентрации на валсартан са подобни в групите приемали лекарството след нахранване и на гладно. Тази редукция на AUC, обаче не се съпътства от клинично значима редукция на терапевтичния ефект и по тази причина валсартан може да се приема на гладно или след нахранване.

### Разпределение

Стационарният обем на разпределение на валсартан след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя широко в тъканите. Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин.

### Биотрансформация

Валсартан не се метаболизира във висока степен, тъй като само около 20% от дозата се установява под формата на метаболити. В плазмата е установен хидрокси метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10% от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

### Елиминиране

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ( $t_{1/2} \alpha < 1$  час и  $t_{1/2} \beta$  около 9 часа). Валсартан се елиминира основно с фецеса (около 83% от дозата) и урината (около 13% от дозата) основно като непроменено съединение. След интравенозно приложение плазмения клирънс на валсартан е приблизително 2 l/h, а бъбречния клирънс е 0,62 l/h (около 30% от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

## Хидрохлоротиазид

### Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза ( $t_{max}$  около 2 часа). Увеличаването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон.

Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид, ако има такъв, има малка клинична значимост. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорално приложение е 70%.

### Разпределение

Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70%), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 3 пъти повече, отколкото в плазмата.

### Биотрансформация

Хидрохлоротиазид се елиминира предимно като непроменено вещество.

### Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата с време на полуживот средно 6 до 15 часа в крайната фаза на елиминиране. Няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид при многократно прилагане, а кумулирането е минимално при приложение веднъж дневно. Над 95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули.

### Специални популации

#### Педиатрични пациенти (на възраст под 18 години)

Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация.

#### Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Времето за достигане на пикова плазмена концентрация на амлодипин е сходно при млади пациенти и при пациенти в старческа възраст. Има тенденция при пациентите в старческа възраст клирънса на амлодипин да намалява, което води до покачване на площта под кривата (AUC) и полуживота на елиминиране. Средната системна AUC за валсартан е по висока със 70% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти, поради тази причина е необходимо внимание при повишаване на дозата.

Системната експозиция на валсартан е леко повишена при пациентите в старческа възраст в сравнение с младите пациенти, но това няма никакво клинично значение.

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Тъй като трите вещества се понасят еднакво добре както от по-младите пациенти, така и от пациентите в старческа възраст се препоръчва нормална схема на прилагане (вж. точка 4.2).

#### Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречната функция. Както се очаква за вещество, чийто бъбречен клирънс е само около 30% от общия плазмен клирънс, не се наблюдава корелация между бъбречната функция и системната експозиция към валсартан.

Поради тази причина пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане могат да приемат обичайната начална доза (вж. точка 4.2 и 4.4).

При наличие на бъбречно увреждане средните пикови плазмени нива и AUC на хидрохлоротиазид са повишени, а скоростта на екскреция в урината е намалена. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава трикратно повишение на AUC на хидрохлоротиазид. При пациентите с тежко бъбречно увреждане се наблюдава 8-кратно повишение на AUC. Dafiro HCT е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, анурия или на диализа (вж. точка 4.3).

### Чернодробно увреждане

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробно увреждане имат намален клирънс на амлодипин с последващо покачване на AUC с приблизително 40-60%. При пациенти с леко до умерено хронично чернодробно заболяване експозицията към валсартан (определена чрез стойностите на AUC) е два пъти по-висока от установената при здрави доброволци (групираны по възраст, пол и тегло). Поради валсартановата компонента Dafigo HCT е противопоказан при пациентите с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

В редица предклинични проучвания за безопасност с амлодипин, валсартан, хидрохлоротиазид, валсартан/хидрохлоротиазид, амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид (Dafigo HCT), проведени при различни животински видове, липсват доказателства за системна или органна токсичност, които да окажат негативно влияние върху клиничната употреба на Dafigo HCT при хора.

Предклинични проучвания за безопасност с продължителност до 13 седмици са проведени с амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове. Комбинацията води до очаквано понижаване на показателите на червената кръвна редица (еритроцити, хемоглобин, хематокрит и ретикулоцити), повишаване на серумната урея, повишаване на серумния креатинин, повишаване на серумния калий, юкстагломеруларна хиперплазия в бъбрека и фокални ерозии в жлезистия стомах при плъхове. Всички тези промени са обратими след 4-седмичен възстановителен период и се смята, че са вследствие агравиране на фармакологичните ефекти.

Комбинацията амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид не е изследвана за генотоксичност и канцерогенност, тъй като липсват доказателства за някакво взаимодействие между отделните вещества, които са отдавна на пазара. Амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид са изследвани поотделно за генотоксичност и канцерогенност с негативни резултати.

### Амлодипин

#### Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

#### Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки – 64 дни и женски – 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти\* максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg, изчислена на база mg/m<sup>2</sup>). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипинов безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижаване на плътността на спермата и броя на зрели сперматиди и сертолиеви клетки.

### Канцерогенеза, мутагенеза

Няма данни за канцерогенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в храната в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти\* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m<sup>2</sup>) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

\* изчислена за пациенти с тегло 50 kg

### Валсартан

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

При плъхове токсични дози за майката (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m<sup>2</sup> (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При предклинични проучвания за безопасност високи дози валсартан (200 до 600 mg/kg телесно тегло) предизвикват при плъхове намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и причиняват промени в бъбречната хемодинамика (леко повишаване на уреята в кръвта, бъбречна тубулна хиперплазия и базофилия при мъжките). Тези дози при плъхове (200 до 600 mg/kg/ден) представляват приблизително 6 и 18 пъти максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/m<sup>2</sup> (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/ден и пациент с тегло 60 kg).

При мармозетки в сравними дози промените са подобни, но по-тежки, особено в бъбреците, където промените се развиват до нефропатия, включваща повишение на уреята и креатинина в кръвта.

Наблюдава се също хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки и при двата вида. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на валсартан, което води до продължителна хипотония особено при мармозетите. Изглежда, че терапевтичната доза на валсартан при хора не е свързана с хипертрофия на бъбречните юкстагломерулни клетки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

##### Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална  
Кросповидон  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

##### Покритие

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 4000  
Талк

#### Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

##### Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална  
Кросповидон  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

##### Покритие

Хипромелоза  
Макрогол 4000  
Талк  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

#### Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

##### Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална  
Кросповидон  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

##### Покритие

Хипромелоза  
Макрогол 4000  
Талк  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, жълт (E172)

## Daфиrо НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

### Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална  
Кросповидон  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

### Покритие

Хипромелоза  
Макрогол 4000  
Талк  
Железен оксид, жълт (E172)

## Daфиrо НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки

### Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална  
Кросповидон  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

### Покритие

Хипромелоза  
Макрогол 4000  
Талк  
Железен оксид, жълт (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVDC блистери. Един блистер съдържа 7, 10 или 14 филмирани таблетки.

Видове опаковки: 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки.

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 20 опаковки, всяка съдържаща по 14 таблетки.

PVC/PVDC перфорирани едnodозови блистери за болнична употреба:

Видове опаковките: 56, 98 или 280 филмирани таблетки

Съставна опаковка от 280 таблетки, включваща 4 опаковки, всяка съдържаща по 70 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

EU/1/09/574/001-012

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

EU/1/09/574/013-024

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

EU/1/09/574/025-036

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки

EU/1/09/574/037-048

Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки

EU/1/09/574/049-060

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 ноември 2009 г.

Дата на последно подновяване: 04 юли 2014 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Условия за РУ	Срок																																				
<p>ПРУ трябва да гарантира, че производствените процеси на лекарствените вещества, използвани за техните лекарствени продукти, се преглеждат за потенциален риск от образуване на N-нитрозамини и се променят, колкото се може повече, за да се намали до минимум замърсяването с нитрозамини.</p>	<p>В рамките на 2 години след решението на Комисията</p>																																				
<p>За всички N-нитрозамини притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира наличието на стратегия за контрол на партидите на лекарствените вещества, използвани за техните лекарствени продукти.</p>	<p>По време на решението на Комисията</p>																																				
<p>За N-нитрозодиметиламин (NDMA) и N нитрозодиетиламин (NDEA) ПРУ трябва да въведе следните спецификации за лекарственото вещество:</p> <p>1) Границите за NDMA и NDEA, посочени по-долу, трябва да се прилагат за преходен период от 2 години:</p> <table border="1" data-bbox="188 887 1197 1379"> <thead> <tr> <th>Лекарствено вещество*</th> <th>Макс. дневна доза (mg)</th> <th>NDEA Граница в ng/ден</th> <th>NDEA Граница в ppm при API</th> <th>NDMA Граница в ng/ден</th> <th>NDMA Граница в ppm при API</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan (валсартан)</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan (лосартан)</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan (олмесартан)</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan (ирбесартан)</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Candesartan (кандесартан)</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Тези ограничения не са приложими за партиди, при които едновременно са идентифицирани повече от един от горепосочените.</p> <p><i>N-нитрозамини; тези партиди трябва да бъдат изхвърлени.</i></p> <p>2) След преходния период от 2 години трябва да се въведе ограничение за NDMA и NDEA от максимум 0,03 ppm.</p>	Лекарствено вещество*	Макс. дневна доза (mg)	NDEA Граница в ng/ден	NDEA Граница в ppm при API	NDMA Граница в ng/ден	NDMA Граница в ppm при API	Valsartan (валсартан)	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan (лосартан)	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan (олмесартан)	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan (ирбесартан)	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Candesartan (кандесартан)	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>По време на решението на Комисията</p> <p>В рамките на 2 години след решението на Комисията</p>
Лекарствено вещество*	Макс. дневна доза (mg)	NDEA Граница в ng/ден	NDEA Граница в ppm при API	NDMA Граница в ng/ден	NDMA Граница в ppm при API																																
Valsartan (валсартан)	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan (лосартан)	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan (олмесартан)	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan (ирбесартан)	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Candesartan (кандесартан)	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки  
280 филмирани таблетки  
56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)  
98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)  
280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/001	14 филмирани таблетки
EU/1/09/574/002	28 филмирани таблетки
EU/1/09/574/003	30 филмирани таблетки
EU/1/09/574/004	56 филмирани таблетки
EU/1/09/574/005	90 филмирани таблетки
EU/1/09/574/006	98 филмирани таблетки
EU/1/09/574/007	280 филмирани таблетки
EU/1/09/574/008	56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
EU/1/09/574/009	98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)f
EU/1/09/574/010	280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.  
70x1 филмирани таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/012	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/574/011	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Daifiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 280 (20 опаковки по 14) филмирани таблетки.  
Групова опаковка: 280 (4 опаковки по 70x1) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/012	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/574/011	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки  
280 филмирани таблетки  
56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)  
98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)  
280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/013	14 филмирани таблетки
EU/1/09/574/014	28 филмирани таблетки
EU/1/09/574/015	30 филмирани таблетки
EU/1/09/574/016	56 филмирани таблетки
EU/1/09/574/017	90 филмирани таблетки
EU/1/09/574/018	98 филмирани таблетки
EU/1/09/574/019	280 филмирани таблетки
EU/1/09/574/020	56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
EU/1/09/574/021	98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)f
EU/1/09/574/022	280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки. Част от групово опаковка. Да не се продава отделно.  
70x1 филмирани таблетки. Част от групово опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/024	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/574/023	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 280 (20 опаковки по 14) филмирани таблетки.  
Групова опаковка: 280 (4 опаковки по 70x1) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/024	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/574/023	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки  
280 филмирани таблетки  
56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)  
98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)  
280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/025	14 филмирани таблетки
EU/1/09/574/026	28 филмирани таблетки
EU/1/09/574/027	30 филмирани таблетки
EU/1/09/574/028	56 филмирани таблетки
EU/1/09/574/029	90 филмирани таблетки
EU/1/09/574/030	98 филмирани таблетки
EU/1/09/574/031	280 филмирани таблетки
EU/1/09/574/032	56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
EU/1/09/574/033	98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)f
EU/1/09/574/034	280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №



**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки. Част от групово опаковка. Да не се продава отделно.  
70x1 филмирани таблетки. Част от групово опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/036	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/574/035	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 280 (20 опаковки по 14) филмирани таблетки.  
Групова опаковка: 280 (4 опаковки по 70x1) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/036	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/574/035	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки  
280 филмирани таблетки  
56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)  
98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)  
280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/037	14 филмирани таблетки
EU/1/09/574/038	28 филмирани таблетки
EU/1/09/574/039	30 филмирани таблетки
EU/1/09/574/040	56 филмирани таблетки
EU/1/09/574/041	90 филмирани таблетки
EU/1/09/574/042	98 филмирани таблетки
EU/1/09/574/043	280 филмирани таблетки
EU/1/09/574/044	56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
EU/1/09/574/045	98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)f
EU/1/09/574/046	280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки. Част от групово опаковка. Да не се продава отделно.  
70x1 филмирани таблетки. Част от групово опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/048	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/574/047	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Daifiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 280 (20 опаковки по 14) филмирани таблетки.  
Групова опаковка: 280 (4 опаковки по 70x1) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/048	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/574/047	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВА**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки  
28 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
56 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
98 филмирани таблетки  
280 филмирани таблетки  
56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)  
98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)  
280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/049	14 филмирани таблетки
EU/1/09/574/050	28 филмирани таблетки
EU/1/09/574/051	30 филмирани таблетки
EU/1/09/574/052	56 филмирани таблетки
EU/1/09/574/053	90 филмирани таблетки
EU/1/09/574/054	98 филмирани таблетки
EU/1/09/574/055	280 филмирани таблетки
EU/1/09/574/056	56 x 1 филмирана таблетка (единична доза)
EU/1/09/574/057	98 x 1 филмирана таблетка (единична доза)f
EU/1/09/574/058	280 x 1 филмирана таблетка (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА ОПАКОВКА НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки. Част от групово опаковка. Да не се продава отделно.  
70x1 филмирани таблетки. Част от групово опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/060	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/574/059	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА СЪСТАВНАТА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 280 (20 опаковки по 14) филмирани таблетки.  
Групова опаковка: 280 (4 опаковки по 70x1) филмирани таблетки.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/574/060	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 20 опаковки по 14 таблетки)
EU/1/09/574/059	280 филмирани таблетки (съставна опаковка, 4 опаковки по 70 таблетки) (единична доза)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки**  
**Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки**  
**Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки**  
**Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки**  
**Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки**  
амлодипин/валсартан/хидрохлоротиазид  
(amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dafiro НСТ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Dafiro НСТ
3. Как да приемате Dafiro НСТ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dafiro НСТ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Dafiro НСТ и за какво се използва

Dafiro НСТ таблетки съдържат три вещества, наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. И трите вещества спомагат за контрола на високото кръвно налягане.

- Амлодипин принадлежи към група вещества, наречени “калциеви антагонисти”. Амлодипин спира преминаването на калция в стената на кръвоносните съдове, което предотвратява свиването на кръвоносните съдове.
- Валсартан принадлежи към група вещества, наречени “ангиотензин-II рецепторни блокери”. Ангиотензин II се произвежда от тялото и предизвиква свиване на кръвоносните съдове, като по този начин повишава кръвното налягане. Валсартан действа чрез блокиране на ефекта на ангиотензин II.
- Хидрохлоротиазид принадлежи към група вещества, наречени “тиазидни диуретици”. Хидрохлоротиазид увеличава обема на отделената урина, което също понижава кръвното налягане.

В резултат на действието на трите механизма, кръвоносните съдове се отпускат и кръвното налягане се понижава.

Dafiro НСТ се използва за лечение на високо кръвно налягане при възрастни пациенти, чието кръвно налягане се контролира добре от приема на амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид и за които би било от полза да приемат една таблетка, съдържаща и трите вещества.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Dafigo НСТ

### Не приемайте Dafigo НСТ

- ако сте бременна след 3-ия месец. (Препоръчва се също така да избягвате употребата на Dafigo НСТ и в ранна бременност – вижте раздел “Бременност”).
- ако сте алергични към амлодипин или други калциеви антагонисти, валсартан, хидрохлоротиазид, сулфонамидни производни (лекарства, които се използват за лечение на гръдни или пикочни инфекции) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).  
Ако мислите, че може да сте алергични, не приемайте Dafigo НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.
- ако имате чернодробно заболяване, разрушаване на малките жлъчни пътища в черния дроб (билиарна цироза), водещо до натрупване на жлъчка в черния дроб (холестаза).
- ако имате **тежки** бъбречни проблеми или ако сте на диализно лечение.
- ако не можете да отделяте урина (анурия).
- ако имате твърде ниски нива на калий или натрий в кръвта, въпреки лечението за повишаване на нивата на калий или натрий в кръвта.
- ако имате твърде високи нива на калций в кръвта, въпреки лечението за намаляване на нивата на калций в кръвта.
- ако имате подагра (кристали пикочна киселина в ставите).
- ако имате много ниско кръвно налягане (хипотония).
- ако имате стеснение на аортната клапа (аортна стеноза) или кардиогенен шок (състояние при което сърцето не е в състояние да достави достатъчно кръв на тялото).
- ако имате сърдечна недостатъчност след инфаркт.
- ако имате диабет или нарушена бъбречна функция и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен.

**Ако някое от изброените по-горе се отнася за вас, не приемайте Dafigo НСТ и се консултирайте с Вашия лекар.**

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Dafigo НСТ

- ако имате ниски нива на калий или магнезий в кръвта (с или без симптоми, като мускулна слабост, мускулни спазми, неправилен сърдечен ритъм);
- ако имате ниски нива на натрий в кръвта (с или без симптоми, като умора, обърканост, потрепване на мускулите, конвулсии);
- ако имате високи нива на калций в кръвта (с или без симптоми като гадене, повръщане, запек, стомашна болка, често уриниране, жажда, мускулна слабост и трептене);
- ако имате бъбречни проблеми, претърпели сте бъбречна трансплантация или са Ви казали, че имате стесняване на бъбречните артерии;
- ако имате чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали сърдечна недостатъчност или коронарна артериална болест, особено ако Ви е предписана максималната доза Dafigo НСТ (10 mg/320 mg/25 mg);
- ако сте имали инфаркт. Следвайте внимателно указанията на Вашия лекар за началната доза. Възможно е също така Вашият лекар да изследва бъбречната Ви функция;
- ако Вашият лекар Ви е казал, че имате стеснение на клапите на сърцето (наречено “аортна или митрална стеноза”) или, че дебелината на сърдечния мускул е увеличена над нормата (наречено “обструктивна хипертрофична кардиомиопатия”);
- ако имате хипералдостеронизъм. Това е състояние, при което надбъбречните жлези произвеждат прекалено много от хормона алдостерон. Ако това се отнася за Вас, не се препоръчва употребата на Dafigo НСТ;
- ако имате заболяване, наречено системен лупус еритематодес (наречено още “вълчанка” или “СЛЕ”);
- ако имате диабет (високи нива на кръвна захар);
- ако имате високи нива на холестерол или триглицериди в кръвта;

- ако имате кожни реакции, като обрив след излагане на слънце;
- ако сте имали алергични реакции към други лекарства за лечение на високо кръвно налягане или диуретици (вид лекарства, известни още като “обезводняващи таблетки”), особено ако имате астма или алергии;
- ако сте болни (повръщане или диария);
- ако сте имали оток, особено в областта на лицето или гърлото, докато сте приемали други лекарства (включително инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим). Ако получите такива симптоми, спрете приема на Dafiro HCT и се свържете веднага с Вашия лекар. Не трябва никога повече да приемате Dafiro HCT;
- ако имате замаяване и/или Ви прималява по време на лечението с Dafiro HCT, информирайте Вашия лекар незабавно;
- ако имате отслабване на зрението или болка в окото. Това може да са симптоми на повишено налягане в окото и може да се случи в рамките на часове до седмица след започване на приема на Dafiro HCT. Това може да доведе до трайно зрително увреждане, ако не се лекува;
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
  - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
  - алискирен.
- ако сте имали рак на кожата или ако развиете неочаквана кожна лезия по време на лечението. Лечението с хидрохлоротиазид, особено продължителната употреба на високи дози, може да повиши риска от някои видове рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата). Защитете кожата си от излагане на слънце и ултравиолетовите лъчи, докато приемате Dafiro HCT.

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Dafiro HCT”.

**Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, консултирайте се с Вашия лекар.**

#### **Деца и юноши**

Не се препоръчва употребата на Dafiro HCT при деца и юноши под 18 години.

#### **Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)**

Dafiro HCT може да се използва при пациенти на възраст 65 години и повече в същите дози, както при останалите възрастни и по същия начин, както са приемали до момента трите вещества, наречени амлодипин, валсартан и хидрохлоротиазид. Пациентите в старческа възраст, особено тези, приемащи максималната доза Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg), трябва да следят редовно кръвното си налягане.

#### **Други лекарства и Dafiro HCT**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки. В някои случаи може да се наложи да спрете приема на едно от лекарствата. Това е особено важно, ако приемате някое от лекарствата, изброени по-долу:

#### Не приемайте едновременно с:

- литий (лекарство, използвано за лечение на някои видове депресия);
- лекарства и вещества, които повишават нивото на калий в кръвта. Те включват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи лекарства и хепарин;
- ACE инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Dafiro HCT” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Приемайте с повишено внимание с:

- алкохол, сънотворни и анестетици (лекарства, които позволяват пациентите да бъдат подложени на хирургични операции и други манипулации);
- амантадин (лекарство за лечение на болестта на Паркинсон, а също и за лечение на и предпазване от определени болести, причинени от вируси);
- антихолинергични средства (лекарства, които се използват за лечение на редица заболявания като стомашно-чревни спазми, спазъм на пикочния мехур, астма, морска болест, мускулни спазми, болест на Паркинсон и като част от лекарствата при анестезия);
- антиконвулсанти и стабилизатори на настроението, лекарства, които се използват за лечение на епилепсия и биполярни разстройства (напр. карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, примидон);
- холестирамин, холестипол или други смоли (вещества, използвани предимно за лечение на повишени нива на липидите в кръвта);
- симвастатин (лекарство, използвано за контрол на високия холестерол);
- циклоспорин (лекарство, което се използва при трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган или при някои други заболявания, напр. ревматоиден артрит или атопичен дерматит);
- цитотоксични лекарства (използват се за лечение на рак), като метотрексат или циклофосфамид;
- дигоксин или други дигиталисови гликозиди (лекарства, използвани за лечение на сърдечни проблеми);
- верапамил, дилтиазем (лекарства за сърце);
- йодни контрастни вещества (средства, които се използват при образните изследвания);
- лекарства за лечение на диабет (перорални средства като метформин или инсулин);
- лекарства за лечение на подагра, като алопуринол;
- лекарства, които могат да повишат нивото на кръвната захар (бета блокери, диазоксид);
- лекарства, които могат да индуцират “*torsades de pointes*” (неправилен сърдечен ритъм), като антиаритмици (лекарства, които се използват за лечение на сърдечни проблеми) и някои антипсихотици;
- лекарства, които могат да намалят количеството на натрий в кръвта, като антидепресанти, антипсихотици, антиепилептични лекарства;
- лекарства, които могат да намалят количеството на калия в кръвта, като диуретици (отводняващи таблетки), кортикостероиди, лаксативи, амфотерицин или пеницилин G;
- лекарства за повишаване на кръвното налягане, като адреналин или норадреналин;
- лекарства, използвани за ХИВ/СПИН (напр. ритонавир, индинавир, нелфинавир);
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол);
- лекарства за лечение на улцерации и възпаление на хранопровода (карбеноксолон);
- лекарства за облекчаване на болка и възпаление, особено нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа 2 инхибитори (Cox-2 инхибитори);
- мускулни релаксанти (лекарства, които се използват за отпускане на мускулите, които се използват по време на операции);
- нитроглицерин и други нитрати или други вещества, наречени “вазодилатори”;
- други лекарства за лечение на високо кръвно налягане, включително метилдопа;
- рифампицин (използва се например за лечение на туберкулоза), еритромицин, кларитромицин (антибиотици);
- жълт кантарион;
- дантролен (инфузия при тежки отклонения в телесната температура);
- витамин D и калциеви соли.

### **Dafiro НСТ с храна, напитки и алкохол**

Хората, на които е предписан Dafiro НСТ, не трябва да консумират грейпфрут или сок от грейпфрут. Причината за това е, че грейпфрутът и сокът от грейпфрут могат да доведат до повишаване на плазмените нива на активното вещество амлодипин, което от своя страна може да доведе до непредвидимо засилване на антихипертензивния ефект на Dafiro НСТ. Говорете с Вашия лекар преди да пиете алкохол. Алкохолът може да доведе до силно спадане на Вашето кръвно налягане и/или да повиши възможността за поява на замаяност или прималяване.

### **Бременност и кърмене**

#### Бременност

**Трябва** да кажете на Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна или е възможно да забременеете. По правило Вашият лекар ще Ви посъветва да спрете приема на Dafiro НСТ преди да забременеете или в момента, в който разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да вземете друго лекарство вместо Dafiro НСТ. Dafiro НСТ не се препоръчва при ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след 3-ия месец, тъй като може да причини сериозна вреда на Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

#### Кърмене

**Информирайте** Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Доказано е, че амлодипин преминава в кърмата в малки количества. Лечението с Dafiro НСТ не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако имате желание да кърмите, особено ако бебето Ви е новородено или е родено преждевременно.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да Ви накара да се чувствате замаяни, сънливи, да Ви се гади или да имате главоболие. Ако получите тези симптоми, не шофирайте и не работете с машини.

## **3. Как да приемате Dafiro НСТ**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Това ще Ви помогне да постигнете най-добрите резултати и ще понижи риска от нежелани реакции.

Обичайната доза на Dafiro НСТ е **една таблетка** дневно.

- Най-добре е да приемате таблетките по едно и също време всеки ден, най-добре сутрин.
- Преглътнете таблетката цяла с чаша вода.
- Може да приемате Dafiro НСТ със или без храна. Не приемайте Dafiro НСТ заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут.

В зависимост от това как се повлиявате от лечението, Вашият лекар може да предложи повишаване или понижаване на дозата.

Не надвишавайте предписаната доза.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Dafiro НСТ**

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки Dafiro НСТ, незабавно се свържете с Вашия лекар. Може да се нуждаете от медицинска помощ.

### **Ако сте пропуснали да приемете Dafigo НСТ**

Ако сте пропуснали да приемете една доза от лекарството, приемете я веднага, когато се сетите, след което приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако е приближило времето за следващата доза, просто приемете следващата таблетка в обичайното време. **Не вземайте двойна доза** (две таблетки наведнъж), за да компенсирате пропуснатата таблетка.

### **Ако сте спрели приема на Dafigo НСТ**

Спирането на лечението с Dafigo НСТ може да доведе до влошаване на Вашето заболяване. Не спирайте да приемате Вашето лекарство, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

### **Винаги приемайте лекарството, дори да се чувствате добре**

Хората, които имат високо кръвно налягане, често не забелязват никакви признаци на проблема. Мнозина се чувстват нормално. Много е важно да приемате това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, за да получите най-добри резултати и да намалите риска от нежелани реакции. Спазвайте определените посещения при лекаря дори да се чувствате добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Както при всяка комбинация, съдържаща три активни вещества, нежеланите реакции, свързани с всяка една от отделните съставки не могат да се изключат. Нежеланите реакции, съобщени при приема на Dafigo НСТ или на някоя от трите му активни съставки (амлодипин, валсартан или хидрохлоротиазид) са изброени по-долу и могат да възникнат при употребата на Dafigo НСТ.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни и да налагат незабавна лекарска намеса. Консултирайте се незабавно с лекар, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, след приема на това лекарство:**

*Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека):*

- замаяност
- ниско кръвно налягане (усещане за прилошаване, примаяване, внезапна загуба на съзнание)

*Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 човека):*

- силно намаляване на количеството отделена урина (намалена бъбречна функция)

*Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 човека):*

- спонтанно кървене
- неправилен сърдечен ритъм
- чернодробно нарушение



*Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 човека):*

- внезапно хриптене, болка в гърдите, задух или затруднено дишане
- подуване на клепачите, лицето или устните
- подуване на езика и гърлото, което много затруднява дишането
- тежки кожни реакции, включително силен кожен обрив, уртикария, зачервяване на кожата на цялото тяло, силен сърбеж, мехури, лющене и подуване на кожата, възпаление на лигавиците (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза) или други алергични реакции
- инфаркт
- възпален панкреас, който може да причини силна коремна болка и болка в гърба, придружени от тежко неразположение
- слабост, образуване на синини, температура и чести инфекции
- скованост

**Други нежелани реакции могат да включват:**

*Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):*

- ниски нива на калий в кръвта
- повишаване на липидите в кръвта

*Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека):*

- сънливост
- сърцебиене
- зачервяване на лицето
- подуване на глезените (оток)
- коремна болка
- стомашен дискомфорт след хранене
- умора
- главоболие
- често уриниране
- високи нива на пикочна киселина в кръвта
- ниски нива на магнезий в кръвта
- ниски нива на натрий в кръвта
- замаяност, прималяване при изправяне
- намален апетит
- гадене и повръщане
- сърбящ обрив и други видове обрив
- неспособност за постигане или поддържане на ерекция

*Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 човека):*

- сърцебиене
- световъртеж
- зрителни нарушения
- стомашен дискомфорт
- болка в областта на гърдите
- повишаване на уреята, креатинина и пикочната киселина в кръвта
- високи нива на калций, мазнини или натрий в кръвта
- понижаване на калия в кръвта
- лош дъх
- диария
- сухота в устата
- наддаване на тегло
- загуба на апетит
- нарушения във вкусовите усещания
- болки в гърба

- отичане на ставите
- мускулни крампи/слабост/болка
- болки в крайниците
- нарушения при стоене прав или ходене
- слабост
- нарушения в координацията
- замаяност при изправяне или след упражнения
- липса на енергия
- нарушения на съня
- мравучкане или изтръпване
- невропатия
- внезапна, краткотрайна загуба на съзнание
- понижаване на кръвното налягане при изправяне
- кашлица
- задух
- възпалено гърло
- прекомерно потене
- сърбеж
- подуване, зачервяване и болка по хода на някоя вена
- зачервяване на кожата
- тремор
- промени в настроението
- тревожност
- депресия
- безсъние
- промени във вкуса
- прималвяване
- загуба на усещане за болка
- зрителни нарушения
- увреждане на зрението
- звън в ушите
- кихане/хрема, причинени от възпаление на лигавицата на носа (ринит)
- промяна в ритъма на изхождане
- нарушено храносмилане
- косопад
- кожен сърбеж
- промяна в цвета на кожата
- нарушено уриниране
- чести позиви за уриниране през нощта
- увеличена честота на уриниране
- дискомфорт или нарастване на гърдите при мъжете
- болка
- общо неразположение
- намаляване на телесното тегло

*Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 човека):*

- ниски нива на тромбоцитите (понякога с кръвене или получаване на синини по кожата)
- глюкоза в урината
- високи нива на кръвна захар
- влошаване на диабета
- дискомфорт в корема
- запек
- чернодробни нарушения, които могат да се проявят едновременно с пожълтяване на кожата и очите или потъмняване на урината (хемолитична анемия)
- повишена чувствителност на кожата при излагане на слънце
- лилави петна по кожата
- бъбречни нарушения
- обърканост

*Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 човека):*

- намален брой бели кръвни клетки
- намален брой тромбоцити в кръвта, който може да доведе до необичайна поява на синини или лесно кръвене (увреждане на червените кръвни клетки)
- подуване на венците
- подуване на корема (гастрит)
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- пожълтяване на кожата (жълтеница)
- повишение на чернодробните ензими, което може да повлияе някои лабораторни изследвания
- повишено напрежение в мускулите
- възпаление на кръвоносните съдове, често съпроводено с кожен обрив
- чувствителност към светлина
- нарушения, включващи скованост, треперене и/или двигателни нарушения
- висока температура, възпалено гърло или афти в устата, по-чести инфекции (липса или много ниски нива на белите кръвни клетки)
- бледа кожа, умора, задух, потъмняване на урината (хемолитична анемия, неестествен разпад на червени кръвни клетки в кръвоносните съдове или някъде другаде в тялото)
- обърканост, умора, потрепване на мускулите и спазми, ускорено дишане (хипохлоремична алкалоза)
- силна болка в горната част на стомаха (възпаление на панкреаса)
- затруднено дишане с висока температура, кашлица, хрипове, задух (респираторен дистрес, белодробен оток, пневмонит)
- лицев обрив, болка в ставите, мускулни нарушения, висока температура (лупус еритематодес)
- възпаление на кръвоносните съдове със симптоми като обрив, виолетово-червени петна, висока температура (васкулит)
- тежко кожно заболяване, причиняващо обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, повишена температура (токсична епидермална некролиза)

*С неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка на честотата):*

- промени в кръвните изследвания за оценка на бъбречна функция, повишаване на нивата на калия в кръвта, понижаване на броя на червените кръвни клетки
- отклонения в резултатите при изследване на червените кръвни клетки
- понижен брой на някои видове бели кръвни клетки и тромбоцитите
- повишаване на креатинина в кръвта
- отклонения в чернодробните функционални показатели
- силно намаляване на количеството на отделената урина
- възпаление на кръвоносните съдове
- слабост, получаване на синини и тежки инфекции (апластична анемия)

- намаляване на зрението или болка в очите поради повишено налягане (възможни симптоми на остра закритоъгълна глаукома)
- задух
- силно намаляване на количеството на отделената урина (възможни признаци на бъбречни нарушения или бъбречна недостатъчност)
- сериозно кожно заболяване, което предизвиква обрив, зачервяване на кожата, получаване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, висока температура (еритема мултиформе)
- мускулни спазми
- висока температура (пирексия)
- образуване на мехури по кожата (признак на заболяване, наречено булозен дерматит)
- рак на кожата и устните (немеланомен рак на кожата)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Dafiro НСТ**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след (Годен до:/EXP). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте опаковки на Dafiro НСТ, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Dafiro НСТ**

#### **Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки**

Активните вещества на Dafiro НСТ са амлодипин (като амлодипинов безилат), валсартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Другите съставки са целулоза, микрокристална; кросповидон; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк; титанов диоксид (E171).

**Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки**

Активните вещества на Dafiro НСТ са амлодипин (като амлодипинов безилат), валсартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Другите съставки са целулоза, микрокристална; кросповидон; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк; титанов диоксид (E171); железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172).

**Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки**

Активните вещества на Dafiro НСТ са амлодипин (като амлодипинов безилат), валсартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

Другите съставки са целулоза, микрокристална; кросповидон; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк; титанов диоксид (E171); железен оксид, жълт (E172).

**Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки**

Активните вещества на Dafiro НСТ са амлодипин (като амлодипинов безилат), валсартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

Другите съставки са целулоза, микрокристална; кросповидон; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк; титанов диоксид (E171); железен оксид, жълт (E172).

**Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки**

Активните вещества на Dafiro НСТ са амлодипин (като амлодипинов безилат), валсартан и хидрохлоротиазид. Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат), 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

Другите съставки са целулоза, микрокристална; кросповидон; силициев диоксид, колоиден безводен; магнезиев стеарат; хипромелоза; макрогол 4000; талк; титанов диоксид (E171); железен оксид, жълт (E172).

**Как изглежда Dafiro НСТ и какво съдържа опаковката**

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки са бели, овални таблетки с надпис "NVR" от едната страна и "VCL" от другата.

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/12,5 mg филмирани таблетки са бледожълти, овални таблетки с надпис "NVR" от едната страна и "VDL" от другата.

Dafiro НСТ 5 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки са жълти, овални таблетки с надпис "NVR" от едната страна и "VEL" от другата.

Dafiro НСТ 10 mg/160 mg/25 mg филмирани таблетки са кафявожълти, овални таблетки с надпис "NVR" от едната страна и "VHL" от другата.

Dafiro НСТ 10 mg/320 mg/25 mg филмирани таблетки са кафявожълти, овални таблетки с надпис "NVR" от едната страна и "VFL" от другата.

Dafiro НСТ се предлага в опаковки, съдържащи 14, 28, 30, 56, 90, 98 или 280 филмирани таблетки, в съставни опаковки от 280 таблетки (включващи 4 опаковки, всяка съдържаща 70 таблетки или 20 опаковки, всяка съдържаща 14 таблетки) и в болнични опаковки, съдържащи 56, 98 или 280 таблетки в перфорирани еднодозови блистери. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Apontis Pharma 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

**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

**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

**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

**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

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>