

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

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

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 320 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

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

Hvide, ovale, bikonvekse tabletter med facetteret kant, præget med "NVR" på den ene side og "VCL" på den anden side.

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

Svagt gule, ovale, bikonvekse tabletter med facetteret kant, præget med "NVR" på den ene side og "VDL" på den anden side.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Gule, ovale, bikonvekse tabletter med facetteret kant, præget med ”NVR” på den ene side og ”VEL” på den anden side.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Brungule, ovale, bikonvekse tabletter med facetteret kant, præget med ”NVR” på den ene side og ”VHL” på den anden side.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Brungule, ovale, bikonvekse tabletter med facetteret kant, præget med ”NVR” på den ene side og ”VFL” på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af essentiel hypertension som substitutionsbehandling til voksne patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt kontrolleret med kombinationen af amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid (HCT), som enten tre individuelle formuleringer eller som kombinationsbehandling med to stoffer og én individuel formulering.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Dafiro HCT er én tablet dagligt, som helst skal tages om morgenen.

Inden skift til Dafiro HCT skal patienter være kontrolleret på stabile doser af monokomponenterne taget på samme tid. Doseringen af Dafiro HCT skal baseres på doserne af de individuelle komponenter i kombinationen ved tidspunktet for omskiftningen.

Den maksimalt anbefalede dosis af Dafiro HCT er 10 mg/320 mg/25 mg.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Dafiro HCT kontraindiceret til patienter med anuri (se pkt. 4.3) og til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Pga. indholdet af valsartan er Dafiro HCT kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Den maksimale anbefalede dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase er 80 mg valsartan, og Dafiro HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Amlodipindosis er ikke fastlagt til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Når egnede hypertensive patienter (se pkt. 4.1) med nedsat leverfunktion skiftes til Dafiro HCT, skal den laveste tilgængelige amlodipinkombination anvendes.

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren

Der er begrænset erfaring med brug af Dafiro HCT til patienter med hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren, især med den maksimale dosis. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren, især ved maksimumdosis af Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Ældre (65 år eller derover)

Der skal udvises forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtrykket hos ældre patienter, især ved den maksimale dosis af Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er en begrænset mængde tilgængelig data for denne patientpopulation. Når egnede hypertensive patienter skiftes til Dafiro HCT (se pkt. 4.1), skal den laveste tilgængelige amlodipinkombination anvendes.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Dafiro HCT hos den pædiatriske population (patienter under 18 år) til indikationen essentiel hypertension.

Administration

Oral anvendelse

Dafiro HCT kan tages sammen med eller uden mad.

Tabletterne bør sluges hele med lidt vand på samme tidspunkt af dagen og helst om morgenen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, andre sulfonamidderivater, dihydropyridinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Andet og tredje trimester i graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Nedsat leverfunktion, biliær cirrhose eller kolestase.
- Alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²), anuri, og patienter i dialysebehandling.
- Samtidig brug af Dafiro HCT og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Refraktær hypokaliæmi, hyponatriæmi, hyperkalcæmi og symptomatisk hyperurikæmi.
- Svær hypotension.
- Shock, herunder kardiogent shock.
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (f.eks. obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og udtalt aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Patienter med væske- og/eller natriummangel

I et kontrolleret studie af patienter med moderat til svær ukompliceret hypertension blev der set udtalt hypotension, inklusive ortostatisk hypotension hos 1,7 % af patienterne, som blev behandlet med den maksimale dosis af Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg) sammenlignet med 1,8 % af patienterne, som blev behandlet med valsartan/hydrochlorthiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % af patienterne, som blev behandlet med amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) og 0,2 % af patienterne, som blev behandlet med hydrochlorthiazid/amlodipin (25 mg/10 mg).

Der kan opstå symptomatisk hypotension efter indledning af behandling med Dafiro HCT hos patienter med væske- og/eller natriummangel, som fx patienter, der får høje doser diuretika. Dafiro HCT bør kun bruges efter korrektion af eventuel eksisterende væske- eller natriummangel.

Hvis der forekommer udtalt hypotension med Dafiro HCT, skal patienten placeres i liggende rygstilling, og om nødvendigt skal der gives intravenøs infusion af isotonisk natriumchlorid. Behandlingen kan fortsættes, når blodtrykket igen er stabiliseret.

Ændringer i serumelektrolytter

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

De modsat rettede effekter af valsartan 320 mg og hydrochlorthiazid 25 mg på kaliumniveauet i serum balancerede næsten hinanden hos mange patienter i det kontrollerede studie. Hos nogen patienter kan den ene eller den anden virkning dominere. Serumelektrolytter bør kontrolleres med passende intervaller med henblik på at opdage potentielle elektrolytforstyrrelser.

Der bør med passende intervaller foretages periodisk bestemmelse af serumelektrolytter og især kalium med henblik på at opdage elektrolytforstyrrelser, specielt hos patienter med andre risikofaktorer som nedsat nyrefunktion, behandling med andre lægemidler eller tidligere elektrolytforstyrrelser i anamnesen.

Valsartan

Samtidig brug af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika, salterstatninger indeholdende kalium eller andre præparater, som kan øge kaliumniveauet (heparin o.l.) kan ikke anbefales. Monitorering af kalium bør ske efter behov.

Hydrochlorthiazid

Behandling med Dafiro HCT bør kun påbegyndes efter korrektion af hypokaliæmi og eventuel samtidig forekommende hypomagnesiæmi. Tiaziddiuretika kan forårsage hypokaliæmi og forværre allerede eksisterende hypokaliæmi. Tiaziddiuretika bør administreres med forsigtighed til patienter med tilstande, som indebærer øget kaliumtab, fx nefropatier, der giver salttab, og præ-renal (kardiogen) nedsættelse af nyrefunktionen. Hvis hypokaliæmi opstår under behandling med hydrochlorthiazid, bør Dafiro HCT seponeres, indtil kaliumbalancen er genoprettet og stabil.

Thiaziddiuretika kan forårsage hyponatriæmi og hypokloræmisk alkalose og forværre allerede eksisterende hyponatriæmi. Der er set tilfælde af hyponatriæmi, som var ledsaget af neurologiske symptomer (kvalme, progressiv desorientering, apati). Behandling med hydrochlorthiazid bør først initieres efter korrektion af allerede eksisterende hyponatriæmi. Hvis svær eller pludselig hyponatriæmi opstår under behandling med Dafiro HCT, bør behandlingen seponeres, indtil natriumbalancen er normaliseret.

Elektrolytbalancen, især kalium, natrium og magnesium, bør monitoreres regelmæssigt hos alle patienter, der får thiaziddiuretika.

Nedsat nyrefunktion

Thiaziddiuretika kan forårsage azotæmi hos patienter med kronisk nyresygdom. Når Dafiro HCT anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales regelmæssig monitorering af serum-elektrolytter herunder kalium, samt serum-kreatinin og serum-urinsyre. Dafiro HCT er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion, patienter med anuri samt patienter i dialyse (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Nyrearteriestenose

Dafiro HCT skal anvendes med forsigtighed ved behandling af hypertension hos patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller stenose i en enkelt nyre, da blod-urea og serum-kreatinin kan stige hos disse patienter.

Nyretransplantation

På nuværende tidspunkt er der ingen erfaring med sikkerheden ved brug af Dafiro HCT til patienter, som kort tid forinden har modtaget nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Valsartan udskilles hovedsageligt uforandret via galden. Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering. Den maksimale anbefalede dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion uden kolestase er 80 mg valsartan. Dafiro HCT er derfor ikke egnet til denne patientgruppe (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Angioødem

Angioødem, herunder opsvulmning af larynx og glottis, som forårsager luftvejsobstruktion, og/eller hævelse af ansigt, læber, svælg og/eller tunge er blevet rapporteret hos patienter i behandling med valsartan. Nogle af disse patienter havde tidligere udviklet angioødem ved behandling med andre lægemidler, herunder ACE-hæmmere. Dafiro HCT skal seponeres straks hos patienter, som udvikler angioødem, og behandlingen bør ikke genoptages.

Hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren/post-myokardieinfarkt

Som konsekvens af hæmningen af renin-angiotensin-aldosteron-systemet er der risiko for ændringer i nyrefunktionen hos særligt udsatte patienter. Hos patienter med alvorligt hjertesvigt, hvis nyrefunktion afhænger af renin-angiotensin-aldosteron-systemets aktivitet, er behandling med ACE-hæmmere og angiotensin-receptorantagonister blevet forbundet med oliguri og/eller progressiv azotæmi og (sjældent) med akut nyresvigt og/eller død. Tilsvarende forløb er blevet rapporteret med valsartan. Evaluering af patienter med hjertesvigt eller post-myokardieinfarkt bør altid indeholde en vurdering af nyrefunktionen.

I et langtids-, placebo-kontrolleret studie (PRAISE-2) af amlodipin hos patienter med NYHA-klasse (*New York Heart Association*-klassificering) III- og IV-hjerteinsufficiens af non-iskæmisk ætiologi, blev amlodipin forbundet med øget forekomst af lungeødem. Dette til trods for, at der ikke var signifikant forskel i forekomsten af forværret hjerteinsufficiens sammenlignet med placebo.

Calciumantagonister, herunder amlodipin, skal anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og død.

Der skal udvises forsigtighed over for patienter med hjertesvigt og lidelser i kranspulsåren, især ved den maksimale dosis af Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der kun er begrænsede data tilgængelige fra disse patientgrupper.

Aorta- og mitralklapstenose

Som med alle andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af mitralklapstenose eller signifikant aortastenose, som ikke er af høj grad.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister (AIIA) bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin II-antagonisten, valsartan, da deres renin-angiotensin-system er påvirket af den primære lidelse. Dafiro HCT anbefales derfor ikke til denne population.

Systemisk lupus erythematosus

Det er rapporteret, at thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forværre eller aktivere systemisk lupus erythematosus.

Andre stofskifteforstyrrelser

Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan ændre glucosetolerancen og forhøje serumværdier af kolesterol, triglycerider og urinsyre. Hos diabetespatienter kan dosisjustering af insulin eller orale antidiabetika være påkrævet.

På grund af indholdet af hydrochlorthiazid er Dafiro HCT kontraindiceret ved symptomatisk hyperurikæmi. Hydrochlorthiazid kan muligvis øge serumurinsyre på grund af nedsat urinsyreclearance og udløse eller forværre hyperurikæmi, ligesom det kan forårsage arthritis urica hos følsomme patienter.

Thiazider nedsætter calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage en intermitterende og let stigning i serumcalcium uden tilstedeværelse af kendte calciummetabolismesygdomme. Dafiro HCT er kontraindiceret til patienter med hyperkalcæmi og bør kun anvendes efter korrektion af præeksisterende hyperkalcæmi. Dafiro HCT skal seponeres, hvis der udvikles hyperkalcæmi under behandlingen. Serumcalcium bør monitoreres regelmæssigt under behandling med thiazider. Markant hyperkalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Thiazider bør seponeres før udførelse af test for parathyreoidea-funktion.

Lysfølsomhed

Der er rapporteret lysfølsomhedsreaktioner ved behandling med thiaziddiuretika (se pkt. 4.8). Hvis der opstår lysfølsomhedsreaktioner under behandlingen med Dafiro HCT, anbefales det at seponere behandlingen. Hvis genoptagelse af behandling med diuretika skønnes nødvendig, anbefales det at beskytte eksponerede områder mod sol og kunstig UVA.

Akut lukketvinklet glaukom

Hydrochlorthiazid, som er et sulfonamid, er blevet relateret til en idiosynkratisk reaktion, som kan resultere i akut forbigående myopi og akut lukketvinklet glaukom. Symptomerne omfatter akut nedsat syn og øjensmerter og opstår typisk inden for timer til en uge efter behandlingsstart. Ubehandlet lukketvinklet glaukom kan føre til permanent synstab.

Den primære behandling er seponering af hydrochlorthiazid så hurtigt som muligt. Det kan være nødvendigt at overveje prompte medicinsk eller kirurgisk behandling, hvis det intraokulære tryk ikke kommer under kontrol. Risikofaktorer for at udvikle akut lukketvinklet glaukom kan inkludere sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

Generelt

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der tidligere har udvist overfølsomhed over for andre angiotensin II-antagonister. Risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for hydrochlorthiazid er størst hos patienter med allergi eller astma.

Ældre (65 år og derover)

Der skal udvises forsigtighed, inklusive hyppigere monitorering af blodtrykket hos ældre patienter især ved den maksimale dosis af Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, da der er begrænset tilgængelig data for denne patientpopulation.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og ARBer eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med ARBer eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelt hæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og ARBer bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Non-melanom hudkræft

I to epidemiologiske studier baseret på det danske Cancerregister er der observeret øget risiko for non-melanom hudkræft (basalcellekarcinom og pladecellekarcinom) ved en stigende kumulativ dosis af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids fotosensibiliserende virkning kan være en mulig mekanisme i forhold til non-melanom hudkræft.

Patienter, der tager hydrochlorthiazid, skal informeres om risikoen for non-melanom hudkræft og have at vide, at de skal tjekke deres hud regelmæssigt for nye læsioner og straks kontakte lægen, hvis de observerer mistænkelige hudlæsioner. For at minimere risikoen for hudkræft bør patienterne rådes til at træffe forebyggende foranstaltninger som f.eks. at begrænse eksponeringen for sollys og UV-stråler og, ved eksponering, at sørge for tilstrækkelig beskyttelse. Mistænkelige hudlæsioner bør straks undersøges, herunder eventuelt ved hjælp af histologisk biopsianalyse. Det kan også være nødvendigt at genoverveje, om hydrochlorthiazid bør anvendes hos patienter, der tidligere har haft non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier af Dafiro HCT i kombination med andre lægemidler. Der gives derfor under dette punkt kun information om interaktioner med andre lægemidler, som er kendt fra de individuelle aktive substanser.

Det er imidlertid vigtigt at tage i betragtning, at Dafiro HCT kan øge den hypotensive virkning af andre antihypertensive stoffer.

Samtidig anvendelse af følgende stoffer anbefales ikke

Dafiro HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Valsartan og HCT	Lithium	Der er rapporteret reversibelt forhøjede serumkoncentrationer og toksicitet af lithium ved administration af lithium sammen med angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere, angiotensin II-antagonister inklusive valsartan eller thiazider. Da thiazider nedsætter den renale clearance, kan risikoen for lithium-toksicitet muligvis være yderligere øget med Dafiro HCT. Derfor anbefales tæt monitorering af lithium-koncentrationen i serum ved samtidig brug.
Valsartan	Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller anden medicin, som øger kaliumniveauet	Hvis et lægemiddel, som påvirker kaliumniveauerne, vurderes nødvendigt i kombination med valsartan, bør kaliumindholdet i plasma jævnligt monitoreres.
Amlodipin	Grapefrugt eller grapefrugtjuice	Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.

Forsigtighed er påkrævet ved samtidig brug

Dafiro HCT enkelte komponenter	Kendte interaktioner med følgende stoffer	Virkning af interaktion med andre lægemidler
Amlodipin	<i>CYP3A4-hæmmere</i> (dvs. ketoconazol, itraconazol, ritamovir)	Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som f. eks. erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakoncentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.
	<i>CYP3A4-inducerende stoffer</i> (antikrampemidler [fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon], rifampicin, perikon)	Ved samtidig administration af kendte CYP3A4-induktorer kan plasmakoncentrationen af amlodipin variere. Blodtrykket skal derfor overvåges, og dosisjustering overvejes, både under og efter samtidig administration af andre lægemidler især kraftige CYP3A4-inducerende stoffer (fx rifampicin, perikon).
	<i>Simvastatin</i>	Samtidig administration af multiple doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin har resulteret i en 77% stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.
	<i>Dantrolen (infusion)</i>	Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.
Valsartan og HCT	<i>Non-steroid-anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), acetylsalicylsyre (>3 g/dag) og ikke-selektive NSAID</i>	NSAID kan svække den antihypertensive virkning af både angiotensin-II antagonist og hydrochlorthiazid, når de administreres samtidigt. Derudover kan samtidig brug af Dafiro HCT og NSAID føre til en forværring af nyrefunktionen og en stigning i serumkalium. Monitorering af nyrefunktionen i begyndelsen af behandlingen anbefales derfor, ligesom passende hydrering af patienten.
Valsartan	<i>Hæmmere af optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir)</i>	Resultatet af et <i>in vitro</i> studie med humant levervæv indikerede, at valsartan er substrat for den hepatiske optagelsestransportør OATP1B1 og af den hepatiske effluxtransportør MRP2. Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer optagelsestransportøren (rifampicin, ciclosporin) eller effluxtransportøren (ritonavir) kan øge den systemiske eksponering for valsartan.
HCT	<i>Alkohol, barbiturater og narkosemidler</i>	Administration af thiaziddiuretika samtidig med midler, som også har en blodtryksænkende virkning (fx ved at reducere aktiviteten i det sympatiske centralnervesystem eller ved direkte vasodilatation) kan forstærke ortostatisk

	hypotension.
<i>Amantadin</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for bivirkninger forårsaget af amantadin.
<i>Antikolinerge midler og andre lægemidler, som påvirker den gastrointestinale motilitet</i>	Antikolinerge midler (fx atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af diuretika af thiazidtypen, tilsyneladende ved at reducere den gastrointestinale motilitet og mavetømningshastigheden. Omvendt forventes det, at prokinetiske stoffer som cisaprid kan nedsætte biotilgængeligheden af thiaziddiuretika.
<i>Antidiabetika (fx insulin og orale midler)</i> – <i>Metformin</i>	Thiazider kan ændre glucosetolerancen. Det kan være nødvendigt at justere dosis af antidiabetika. Metformin skal anvendes med forsigtighed pga. risikoen for laktacidose fremkaldt af muligt funktionelt nyresvigt knyttet til hydrochlorthiazid.
<i>Betablokkere og diazoxid</i>	Samtidig brug af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, og betablokkere kan øge risikoen for hyperglykæmi. Thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan forstærke diazoxids hyperglykæmiske effekt.
<i>Ciclosporin</i>	Anvendelse samtidig med ciclosporin kan øge risikoen for hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer.
<i>Cytotoksiske midler</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, kan nedsætte den renale ekskretion af cytotoksiske midler (fx cyclophosphamid, methotrexat) og forstærke deres myelosuppressive virkning.
<i>Digoxin og andre digitalisglykosider</i>	Thiazidinduceret hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi kan forekomme som uønskede virkninger, der kan fremprovokere digitalisinducerede hjertearytmier.
<i>Kontraststoffer med iod</i>	I tilfælde af diuretikuminduceret dehydrering er der en øget risiko for akut nyresvigt, særlig ved høje doser af iodpræparat. Patienterne skal rehydreres før administrationen.
<i>Ionbytterresiner</i>	Absorptionen af thiaziddiuretika inklusive hydrochlorthiazid nedsættes af colestyramin og colestipol. Dette kan resultere i en sub-terapeutisk effekt af thiaziddiuretika. Forskydning af doseringen af hydrochlorthiazid og anionbytter således, at hydrochlorthiazid gives mindst 4 timer før eller 4-6 timer efter indgift af anionbytter kan dog muligvis minimere interaktionen.
<i>Lægemidler der påvirker serumkalium</i>	Hydrochlorthiazids hypokaliæmiske virkning kan øges af samtidig administration af kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotrop hormon (ACTH), amphotericin, carbenoxolon, benzylpenicillin og salicylsyre-derivater eller antiarytmika. Hvis disse lægemidler skal ordineres sammen med kombinationen amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid, tilrådes monitorering af plasmakalium-niveauer.
<i>Lægemidler der påvirker serumnatrium</i>	Den hyponatriæmiske virkning af diuretika kan forstærkes ved samtidig administration af lægemidler som antidepressiva, antipsykotika, anti-epileptika osv. Forsigtighed skal iagttages ved langtidsbehandling med disse lægemidler.
<i>Lægemidler som kan forårsage torsades de</i>	På grund af risiko for hypokaliæmi bør hydrochlorthiazid gives med forsigtighed sammen med lægemidler, der kan

<i>pointes</i>	forårsage <i>torsades de pointes</i> især Klasse Ia og Klasse III antiarytmika og visse antipsykotika.
<i>Lægemidler, der anvendes til behandling af arthritis urica (probenecid, sulfinyprazon og allopurinol)</i>	Dosisjustering af urikosuriske lægemidler kan være nødvendig, da hydrochlorthiazid kan øge serumurinsyre. En øget dosis af probenecid eller sulfinyprazon kan være nødvendig. Samtidig administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, kan øge risikoen for overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol
<i>Methylropa</i>	Der har været isolerede rapporter om hæmolytisk anæmi, som er opstået ved samtidig brug af hydrochlorthiazid og methylropa.
<i>Ikke-depolariserende muskelrelaksantia (fx tubocurarin)</i>	Thiazider, herunder hydrochlorthiazid, forstærker virkningen af perifert virkende muskelrelaksantia såsom curarederivater.
<i>Andre antihypertensiva</i>	Thiazider øger den antihypertensive virkning af andre antihypertensiva (fx guanethidin, methylropa, betablokkere, vasodilatorer, calciumantagonister, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister (ARBer) og direkte reninhæmmere [DRIer]).
<i>Karkontraherende aminer (fx noradrenalin, adrenalin)</i>	Hydrochlorthiazid kan hæmme virkningen af karkontraherende aminer såsom noradrenalin. Den kliniske betydning heraf er usikker og ikke tilstrækkelig til at udelukke brugen.
<i>D-vitamin og calciumsalte</i>	Administration af thiaziddiuretika, herunder hydrochlorthiazid, sammen med D-vitamin eller calciumsalte kan forstærke stigningen i serumcalcium. Samtidig brug af thiaziddiuretika kan medføre hyperkalcæmi hos patienter, som er prædisponerede for hyperkalcæmi (fx hyperparathyroidisme, maligne sygdomme eller D-vitamin-medierede forhold) ved at øge den tubulære reabsorption af calcium.

Dobbelt hæmning af RAAS med ARBer, ACE-hæmmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, ARBer eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypertension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Amlodipin

Sikkerheden af amlodipin under graviditet er ikke klarlagt. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Amlodipin bør kun anvendes under graviditet, hvis der ikke findes et mere sikkert alternativ, og hvis selve sygdommen indebærer en større risiko for moderen og for fosteret.

Valsartan

Det frarådes at bruge angiotensin II-antagonister (AIIA) i første trimester af en graviditet (se pkt. 4.4). Brug af AIIA er kontraindiceret i andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologiske data angående risikoen for teratogenicitet efter eksponering af ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er ikke entydige. En lille forøgelse af risiko kan dog ikke udelukkes. Der er ingen kontrollerede epidemiologiske data angående risikoen ved brug af angiotensin II-antagonister (AIIA), men lignende risici eksisterer muligvis for denne gruppe af lægemidler. Medmindre fortsat behandling med AIIA vurderes til at være nødvendig, bør patienter, som planlægger at blive gravide, skiftes til en alternativ hypertensionsbehandling med en dokumenteret sikkerhedsprofil til brug ved graviditet. Ved konstateret graviditet skal behandlingen med AIIA afbrydes med det samme, og om nødvendigt skal en anden behandling påbegyndes.

Det er velkendt, at eksponering for AIIA-behandling under andet og tredje trimester af graviditeten medfører toksicitet på humane fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, kraniel retarderet knogledannelse) og hos nyfødte (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Det anbefales at udføre ultralydsscanning af nyrefunktionen og kraniet, hvis fosteret har været udsat for AIIA fra andet trimester.

Spædbørn, hvis mødre har taget en AIIA, skal observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hydrochlorthiazid

Erfaringerne med hydrochlorthiazid under graviditet, særligt i første trimester, er begrænsede. Data fra dyrestudier er utilstrækkelige.

Hydrochlorthiazid krydser placenta. Baseret på hydrochlorthiazids farmakologiske virkningsmekanisme kan brug i andet og tredje trimester kompromittere den føto-placentale perfusion og forårsage føtale og neonatale effekter såsom icterus, forstyrrelse i elektrolytbalancen og trombocytopeni.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Der er ingen erfaringer med brug af Dafiro HCT til gravide kvinder. Baseret på eksisterende data med komponenterne anbefales brug af Dafiro HCT ikke under første trimester og er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester.

Amning

Amlodipin udskilles i modermælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er blevet estimeret til at ligge i et interkvartilområdet på 3-7% med et maksimum på 15%. Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt. Der foreligger ingen dokumentation vedrørende brug af valsartan under amning. Hydrochlorthiazid udskilles i human mælk i små mængder. Thiazider i høje doser, der forårsager intens diurese, kan hæmme mælkeproduktionen. Brug af Dafiro HCT frarådes under amning. Hvis Dafiro HCT anvendes under amning, bør dosis holdes så lav som muligt. Alternative behandlinger med bedre dokumenterede sikkerhedsprofiler ved amning er at foretrække, især ved amning af et nyfødt spædbarn eller et for tidligt født spædbarn.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med Dafiro HCT.

Valsartan

Valsartan havde ingen ugunstige virkninger på reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved orale doser på op til 200 mg/kg/dag. Denne dosis er 6 gange den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m² (beregninger antager en oral dosis på 320 mg/dag og en patient på 60 kg).

Amlodipin

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumentagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter, som fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med Dafiro HCT, skal være opmærksomme på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed.

Amlodipin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre til moderat grad. Hos patienter, der tager Dafiro HCT, og som får bivirkninger som svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme, kan reaktionsevnen blive påvirket.

4.8 Bivirkninger

Dafiro HCT's sikkerhedsprofil, som er præsenteret herunder, er baseret på kliniske afprøvninger udført med Dafiro HCT og de kendte sikkerhedsprofiler af de individuelle komponenter amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid.

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af Dafiro HCT er blevet vurderet ved den maksimale dosis på 10 mg/320 mg/25 mg i et kontrolleret, kortvarigt (8 uger) klinisk studie med 2.271 patienter, af hvilke 582 fik valsartan i kombination med amlodipin og hydrochlorthiazid. Bivirkningerne var generelt af mild og forbigående karakter og krævede kun i sjældne tilfælde afbrydelse af behandlingen. De mest almindelige årsager til, at behandlingen blev afbrudt, var i dette kontrollerede kliniske studie med Dafiro HCT svimmelhed og hypotension (0,7 %).

I det kontrollerede kliniske studie af 8 ugers varighed blev der ikke set nogle nye signifikante eller uventede bivirkninger med trippelbehandlingen sammenlignet med den kendte virkning af monoterapien eller samtidig behandling med to af komponenterne.

Ændringerne i laboratorieværdier, som blev set i det kontrollerede kliniske studie af 8 ugers varighed, var små og i overensstemmelse med de farmakologiske virkningsmekanismer for komponenterne i monoterapi. Til stedeværelsen af valsartan i trippelkombinationen mindskede den hypokaliæmiske virkning af hydrochlorthiazid.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger, som er opstillet efter systemorganklasser i henhold til MedDRA og hyppighed gælder for Dafiro HCT (amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid) og amlodipin, valsartan og HCT individuelt.

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorgan- klasser i henhold til MedDRA	Bivirkninger	Frekvens			
		Dafiro HCT	Amlodipin	Valsartan	HCT
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Non-melanom hudkræft (basalcellekarinom og pladecellekarinom)	--	--	--	Ikke kendt
Blod og lymfesystem	Agranulocytose, knoglemarvssvigt	--	--	--	Meget sjælden
	Nedsat hæmoglobin og hæmatokrit	--	--	Ikke kendt	--
	Hæmolytisk anæmi	--	--	--	Meget sjælden
	Leukopeni	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
	Neutropeni	--	--	Ikke kendt	--
	Trombocytopeni, sommetider med purpura	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Sjælden
	Aplastisk anæmi	--	--	--	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed	--	Meget sjælden	Ikke kendt	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Anoreksi	Ikke almindelig	--	--	--
	Hyperkalcæmi	Ikke almindelig	--	--	Sjælden
	Hyperglykæmi	--	Meget sjælden	--	Sjælden
	Hyperlipidæmi	Ikke almindelig	--	--	--
	Hyperurikæmi	Ikke almindelig	--	--	Almindelig
	Hypokloræmisk alkalose	--	--	--	Meget sjælden
	Hypokaliæmi	Almindelig	--	--	Meget almindelig
	Hypomagnesiæmi	--	--	--	Almindelig
	Hyponatriæmi	Ikke Almindelig	--	--	Almindelig
	Forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes	--	--	--	Sjælden

Psykiske forstyrrelser	Depression	--	Ikke almindelig	--	Sjælden
	Insomni/søvnforstyrrelser	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
	Humørsvingninger	--	Ikke almindelig	--	--
	Konfusion	--	Sjælden	--	--
Nervesystemet	Koordinationsbesvær	Ikke almindelig	--	--	--
	Svimmelhed	Almindelig	Almindelig	--	Sjælden
	Postural svimmelhed, svimmelhed ved aktivitet	Ikke almindelig	--	--	--
	Smagsforstyrrelse	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ekstrapyrimidalt syndrom	--	Ikke kendt	--	--
	Hovedpine	Almindelig	Almindelig	--	Sjælden
	Hypertoni	--	Meget sjælden	--	--
	Sløvhed	Ikke almindelig	--	--	--
	Paræstesi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
	Perifer neuropati, neuropati	Ikke almindelig	Meget sjælden	--	--
	Døsighed	Ikke almindelig	Almindelig	--	--
	Synkope	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Tremor	--	Ikke almindelig	--	--
	Hypæstesi	--	Ikke almindelig	--	--
Øjne	Akut lukketvinklet glaukom	--	--	--	Ikke kendt
	Synsforstyrrelser	--	Ikke almindelig	--	--
	Nedsat syn	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
Øre og labyrint	Tinnitus	--	Ikke almindelig	--	--
	Vertigo	Ikke almindelig	--	Ikke almindelig	--
Hjerte	Palpitationer	--	Almindelig	--	--
	Takykardi	Ikke almindelig	--	--	--
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer)	--	Meget sjælden	--	Sjælden
	Myokardieinfarkt	--	Meget sjælden	--	--

Vaskulære sygdomme	Anfaldsvis ansigtsrødme	--	Almindelig	--	--
	Hypotension	Almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig	--	--	Almindelig
	Flebitis, tromboflebitis	Ikke almindelig	--	--	--
	Vaskulitis	--	Meget sjælden	Ikke kendt	--
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Ikke almindelig	Meget sjælden	Ikke almindelig	--
	Dyspnø	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Respiratorisk distress, lungeødem, pneumonitis	--	--	--	Meget sjælden
	Rhinitis	--	Ikke almindelig	--	--
	Halsirritation	Ikke almindelig	--	--	--
Mave-tarm-kanalen	Abdominalt ubehag, øvre abdominalsmerter	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
	Dårlig ånde	Ikke almindelig	--	--	--
	Ændring i afføringsvaner	--	Ikke almindelig	--	--
	Obstipation	--	--	--	Sjælden
	Nedsat appetit	--	--	--	Almindelig
	Diarré	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Sjælden
	Mundtørhed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Dyspepsi	Almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Gastritis	--	Meget sjælden	--	--
	Gingival hyperplasi	--	Meget sjælden	--	--
	Kvalme	Ikke almindelig	Almindelig	--	Almindelig
	Pankreatitis	--	Meget sjælden	--	Meget sjælden
Opkastning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Almindelig	
Lever og galdeveje	Unormale leverfunktionstests, inklusive forhøjet bilirubin i blodet	--	Meget sjælden**	Ikke kendt	--
	Hepatitis	--	Meget sjælden	--	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsot	--	Meget sjælden	--	Sjælden

Hud og subkutane væv	Alopeci	--	Ikke almindelig	--	--
	Angioødem	--	Meget sjælden	Ikke kendt	--
	Bulløs dermatit	--	--	Ikke kendt	--
	Kutane lupus erythematosus-lignende reaktioner, reaktivering af kutan lupus erythematosus	--	--	--	Meget sjælden
	Erythema multiforme	--	Meget sjælden	--	Ikke kendt
	Eksantem	--	Ikke almindelig	--	--
	Hyperhidrose	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Lysfølsomhed*	--	Meget sjælden	--	Sjælden
	Pruritus	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt	--
	Purpura	--	Ikke almindelig	--	Sjælden
	Udslæt	--	Ikke almindelig	Ikke kendt	Almindelig
	Misfarvning af huden	--	Ikke almindelig	--	--
	Urticaria og andre former for udslæt	--	Meget sjælden	--	Almindelig
	Nekrotiserende vaskulitis, toksisk epidermal nekrolyse	--	Ikke kendt	--	Meget sjælden
	Eksfoliativ dermatitis	--	Meget sjælden	--	--
	Stevens-Johnsons syndrom	--	Meget sjælden	--	--
Quinckes ødem	--	Meget sjælden	--	--	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	--	Ikke almindelig	--	--
	Rygsmarter	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Hævede led	Ikke almindelig	--	--	--
	Muskelspasmer	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Ikke kendt
	Muskelsvaghed	Ikke almindelig	--	--	--
	Myalgi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt	--
	Smerte i ekstremiteterne	Ikke almindelig	--	--	--
	Hævede ankler	--	Almindelig	--	--

Nyrer og urinveje	Forhøjet kreatinin i blodet	Ikke almindelig	--	Ikke kendt	--
	Vandladningsforstyrrelse		Ikke almindelig		
	Nykturi	--	Ikke almindelig	--	--
	Pollakisuri	Almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Renal dysfunktion	--	--	--	Ikke kendt
	Akut nyresvigt	Ikke almindelig	--	--	Ikke kendt
	Nyresvigt og nedsat nyrefunktion	--	--	Ikke kendt	Sjælden
Det reproduktive system og mammae	Impotens	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Almindelig
	Gynækomasti		Ikke almindelig	--	--
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Abasi, gangforstyrrelse	Ikke almindelig	--	--	--
	Asteni	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	Ikke kendt
	Ubehag, utilpashed	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Træthed	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	--
	Ikke hjertebetaget brystsmerte	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Ødem	Almindelig	Almindelig	--	--
	Smerte	--	Ikke almindelig	--	--
	Pyreksi	--	--	--	Ikke kendt
Studier	Forhøjet lipidtal		--		Meget almindelig
	Forhøjet carbamid-niveau i blodet	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet urinsyre i blodet	Ikke almindelig	--	--	
	Glukosuri				Sjælden
	Nedsat kalium i blodet	Ikke almindelig	--	--	--
	Forhøjet kalium i blodet	--	--	Ikke kendt	--
	Vægtøgning	Ikke almindelig	Ikke almindelig	--	--
	Vægttab	--	Ikke almindelig	--	--

* Se pkt. 4.4. Lysfølsomhed

** Oftest som følge af kolestase

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Non-melanom hudkræft: Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosisafhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ingen erfaring med overdosering af Dafiro HCT. Det væsentligste symptom på overdosering af valsartan er risikoen for udtalt hypotension med svimmelhed. Overdosering af amlodipin kan resultere i udtalt perifer vasodilation og risiko for refleks-takykardi. For amlodipin har der været indrapporteret udtalt og potentielt langvarigt systemisk hypotension, inklusive shock med dødelig udgang.

Behandling

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering af Dafiro HCT kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling, inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hævede ekstremiteter og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen eller urinproduktion. En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokadens.

Amlodipin

Hvis overdoseringen er sket kort tid forinden, skal det overvejes at fremkalde opkastning eller foretage en maveskylning. Indgift af aktivt kul øjeblikkeligt eller op til 2 timer efter indtagelse af amlodipin har vist, at det signifikant nedsætter absorptionen af amlodipin hos raske frivillige. Det regnes ikke for muligt at fjerne amlodipin ved hæmodialyse.

Valsartan

Det regnes ikke for muligt at fjerne valsartan ved hæmodialyse.

Hydrochlorthiazid

Overdosering med hydrochlorthiazid er forbundet med elektrolytmangel (hypokaliæmi, hypokloræmi) og hypovolæmi, der er forårsaget af overdreven diurese. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering er kvalme og døsighed. Hypokaliæmi kan resultere i muskelkramper og/eller forstærke hjertearytmier forbundet med samtidig brug af digitalisglykosider eller visse anti-arytmiske lægemidler.

Det er ikke fastlagt, i hvilket omfang hydrochlorthiazid kan fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Præparater der virker på renin-angiotensin systemet, angiotensin II-antagonister, andre kombinationer, ATC-kode: C09DX01.

Virkningsmekanisme

Dafiro HCT kombinerer tre antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister, valsartan tilhører klassen kaldet angiotensin II-antagonister og hydrochlorthiazid tilhører klassen kaldet thiazid-diuretika. Kombinationen af disse stoffer har en additiv antihypertensiv virkning.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Klinisk virkning og sikkerhed

Dafiro HCT er blevet undersøgt i et dobbeltblindet, aktivt-kontrolleret studie hos hypertensive patienter. 2.271 patienter med moderat til svær hypertension (hvor middel baseline for systolisk/diastolisk blodtryk var 170/107 mmHg) fik behandling med amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydrochlorthiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg, eller hydrochlorthiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Ved studiestart blev patienterne tildelt lavere doser af deres behandlingskombination, hvorefter de blev titreret til deres fulde behandlingsdosis i uge 2.

I uge 8 var gennemsnitsreduktionen i systolisk/diastolisk blodtryk 39,7/24,7 mmHg med Dafiro HCT; 32,0/19,7 mmHg med valsartan/hydrochlorthiazid; 33,5/21,5 mmHg med amlodipin/valsartan, og 31,5/19,5 mmHg med amlodipin/hydrochlorthiazid. Trippelkombinationsbehandlingen var statistisk set bedre til at reducere systolisk og diastolisk blodtryk, end hver af de tre kombinationsbehandlinger med to stoffer. Reduktionen i systolisk/diastolisk blodtryk med Dafiro HCT var 7,6/5,0 mmHg større end med valsartan/hydrochlorthiazid; 6,2/3,3 mmHg større end med, amlodipin/valsartan og 8,2/5,3 mmHg større end med amlodipin/hydrochlorthiazid. Den fulde blodtryksænkende effekt blev opnået 2 uger efter, at patienterne fik den maksimale dosis af Dafiro HCT. Et statistisk signifikant større antal af patienterne opnåede blodtrykskontrol (<140/90 mmHg) med Dafiro HCT (71 %) sammenlignet med hver af de tre tokombinationsbehandlinger (45-54 %) (p<0,0001).

I en undergruppe med 283 patienter, hvor der blev fokuseret på ambulatorisk blodtryksmonitorering, blev der observeret klinisk og statistisk større reduktioner i 24-timers systolisk og diastolisk blodtryk ved trippelkombinationsbehandlingen sammenlignet med valsartan/hydrochlorthiazid, valsartan/amlodipin, og hydrochlorthiazid/amlodipin.

Amlodipin

Virkningsmekanisme

Amlodipin-komponenten i Dafiro HCT hæmmer den transmembranale indstrømning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskler, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk.

Farmakodynamisk virkning

Data fra dyrestudier antyder, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingsteder. En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedad renal vaskulær modstand og øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal *plasma flow*, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske studier af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dP/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotropisk effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudfunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske studier, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin er blevet undersøgt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Klinisk virkning og sikkerhed

Anvendelse til patienter med hypertension

Et randomiseret, dobbeltblindet morbiditets-mortalitets studie kaldet ”*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i stedet for et thiaziddiuretikum, chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved let til moderat hypertension.

I alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre blev randomiseret og fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse fx tidligere myokardieinfarkt eller apopleksi (>6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol <35 mg/dl (<0,906 mmol/l) (11,6 %), venstre ventrikel-hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktuel cigaretrykning (21,9 %).

Det primære endepunkt var sammensat af dødelig koronarsygdom eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98; 95 % KI (0,90-1,07); p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere i amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % versus 7,7 %; RR 1,38; 95 % KI [1,25-1,52]; p <0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96; 95 % KI [0,89-1,02]; p=0,20.

Valsartan

Virkningsmekanisme

Valsartan er en oral, aktiv, potent og specifik angiotensin II-receptorantagonist. Den virker selektivt på AT₁-receptor-subtypen, som er ansvarlig for angiotensin II's kendte virkninger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Når valsartan gives til patienter med hypertension, sker der et fald i blodtrykket uden påvirkning af pulsen.

Ved administration af en enkelt oral dosis, indsætter den antihypertensive virkning inden for 2 timer hos de fleste patienter. Den maksimale reduktion af blodtrykket opnås inden for 4-6 timer. Den antihypertensive effekt vedvarer i 24 timer efter administration. Ved gentagen dosering opnås den maksimale reduktion af blodtrykket normalt inden for 2-4 uger.

Hydrochlorthiazid

Virkningsmekanisme

Thiaziddiuretikas virkningssted er primært i de distale konvolute tubuli. Det primære bindingssted for den thiaziddiuretiske virkning og hæmning af NaCl-transport i de distale konvolute tubuli er, en højaffinitetsreceptor, som er påvist i cortex renalis. Thiazidens virkningsmåde er gennem hæmning af Na⁺Cl⁻-symporteren, muligvis ved at konkurrere om Cl⁻-sitet, hvorved elektrolytreabsorptionsmekanismerne påvirkes: direkte virkning gennem øgning af natrium- og chloridudskillelsen i omtrent samme omfang, og indirekte virkning gennem den diuretiske effekt, der reducerer plasmavolumenet med deraf følgende stigninger i plasmareninaktivitet, aldosteronudskillelse og kaliumtab i urin samt en reduktion i serumkalium.

Non-melanom hudkræft

Tilgængelige data fra epidemiologiske studier viser en kumulativ dosis-afhængig forbindelse mellem hydrochlorthiazid og non-melanom hudkræft. Et studie omfattede en population med 71.533 tilfælde af basalcellekarcinom og 8.629 tilfælde af pladecellekarcinom, der blev matchet med hhv. 1.430.833 og 172.462 forsøgspersoner i kontrolgrupper. Stort forbrug af hydrochlorthiazid (≥50.000 mg kumulativt) var forbundet med en justeret odds ratio (OR)-værdi på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for basalcellekarcinom og på 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31) for pladecellekarcinom. Der sås en klar kumulativ dosis/respons relation, hvad angår både basalcellekarcinom og pladecellekarcinom. Et andet studie viste en mulig forbindelse mellem læbekræft (pladecellekarcinom) og eksponering for hydrochlorthiazid: 633 tilfælde af læbekræft blev matchet med 63.067 forsøgspersoner i kontrolgrupper under anvendelse af en risk set sampling-strategi. Der blev påvist en kumulativ dosis/respons relation med en justeret OR-værdi på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), der steg til OR 3,9 (3,0-4,9) ved et stort forbrug (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) ved den højeste kumulative dosis (~100.000 mg) (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Dafiro HCT i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Andet: dobbeltblokada af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en ARB er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og ARBer.

ACE-hæmmere og ARBer bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati (se pkt. 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en ARB hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Linearitet

Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid udviser lineær farmakokinetik.

Amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Efter oral administration af Dafiro HCT hos voksne raske personer, opnås peak plasma koncentrationer af amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid efter henholdsvis 6-8 timer, 3 timer, og 2 timer. Absorptionshastigheden og absorptionsfraktionen af amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid fra Dafiro HCT er de samme, som når de administreres som individuelle doseringer.

Amlodipin

Absorption

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakoncentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er beregnet til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Fordeling

Fordelingsvolumen er omkring 21 l/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende stof er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter.

Elimination

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage. Ti procent uomdannet amlodipin og 60 % af amlodipin-metabolitterne udskilles i urinen.

Valsartan

Absorption

Efter oral administration af valsartan alene opnås valsartans maksimale plasmakoncentration efter 2-4 timer. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 23 %. Føde nedsætter eksponering af valsartan (målt ved AUC) med ca. 40 % og plasmakoncentrationen (C_{max}) med ca. 50 %. Selv ca. 8 timer efter dosering er plasmakoncentrationen af valsartan den samme for den bispiste og fastende gruppe. Denne reduktion af AUC er dog ikke ledsaget af klinisk signifikant nedsat terapeutisk effekt, og valsartan kan derfor gives med eller uden føde.

Fordeling

Steady-state fordelingsvolumen af valsartan efter intravenøs administration er omkring 17 liter, hvilket tyder på, at valsartan ikke fordeles i udtalt grad i væv. Valsartan er i høj grad bundet til serumproteiner (94-97 %), hovedsageligt serumalbumin.

Biotransformation

Valsartan omdannes ikke i stor grad, da kun omkring 20 % af dosis genfindes som metabolitter. En hydroxymetabolit er blevet fundet i plasma ved lave koncentrationer (mindre end 10 % af valsartans AUC). Denne metabolit er farmakologisk inaktiv.

Elimination

Valsartan udviser multiekspontiel halveringskinetik ($t_{1/2\alpha} < 1$ time og $t_{1/2\beta}$ omkring 9 timer). Valsartan udskilles primært i fæces (omkring 83 % af dosis) og i urin (omkring 13 % af dosis) hovedsageligt som uomdannet stof. Efter intravenøs administration er valsartans plasmaclearance omkring 2 l/t og dets renale clearance er 0,62 l/t (ca. 30 % af den totale clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Hydrochlorthiazid

Absorption

Efter en oral dosis absorberes af hydrochlorthiazid hurtigt (t_{max} omkring 2 timer). Stigningen i middel-AUC er lineær og proportional med dosis i det terapeutiske område.

Fødeindtagelse har kun minimal, hvis overhovedet nogen klinisk betydning for absorptionen af hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazids absolutte biotilgængelighed er 70 % efter oral administration.

Fordeling

Distributionsvolumenet er 4-8 l/kg. Cirkulerende hydrochlorthiazid er bundet til serumproteiner (40-70 %), hovedsagelig serumalbumin. Hydrochlorthiazid akkumuleres også i erythrocytter, hvor niveauet af det er ca. 3 gange højere end i plasma.

Biotransformation

Hydrochlorthiazid udskilles hovedsageligt som uomdannet stof.

Elimination

Hydrochlorthiazid elimineres fra plasma med en gennemsnitlig halveringstid på 6 til 15 timer i den terminale eliminationsfase. Der er ingen ændring i hydrochlorthiazids kinetik efter gentagen dosering, og akkumuleringen er minimal ved daglig dosering. Mere end 95 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Renal clearance består af passiv filtration og aktiv sekretion i de renale tubuli.

Særlige populationer

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Der er ingen farmakokinetiske data tilgængelige for den pædiatriske population.

Ældre (65 år og derover)

Tiden til maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for yngre og ældre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at falde hos ældre patienter, hvilket resulterer i øget areal under kurven (AUC) og øget eliminationshalveringstid. Middel systemisk AUC af valsartan er 70 % højere hos ældre end hos yngre. Derfor kræves forsigtighed, når dosis øges.

Systemisk eksponering af valsartan er lettere forhøjet hos ældre sammenlignet med yngre patienter, men dette har ikke vist at have nogen klinisk betydning.

Begrænsede data tyder på, at hydrochlorthiazids systemiske clearance er nedsat hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge, raske frivillige.

Eftersom de tre aktive stoffer er lige veltolererede hos yngre og ældre patienter anbefales de normale doseringer (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik. Som det forventes for stoffer, hvor den renale udskillelse kun står for 30 % af den totale plasmaudskillelse, er der ikke set korrelation mellem nyrefunktion og valsartans systemiske eksponering.

Patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion kan derfor få normal startdosis (se pkt 4.2 og 4.4).

Ved nedsat nyrefunktion er den gennemsnitlige peak-plasmakoncentration og AUC-værdi for hydrochlorthiazid øget, og udskillelsen i urinen er nedsat. Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er en 3 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion er en 8 gange større AUC-værdi for hydrochlorthiazid observeret. Dafiro HCT er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, patienter med anuri og patienter i dialyse (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er den gennemsnitlige eksponering af valsartan (målt ved AUC-værdier) to gange højere end den, der er set hos raske frivillige (passet sammen efter alder, køn og vægt). På grund af indholdet af valsartan er Dafiro HCT kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Amlodipin/Valsartan/Hydrochlorthiazid

I prækliniske studier foretaget i adskillige dyrearter med amlodipin, valsartan, hydrochlorthiazid, valsartan/hydrochlorthiazid, amlodipin/valsartan og amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid (Dafiro HCT), var der ikke bevis for systemisk toksicitet eller toksicitet i målorganet, der skadelig kunne påvirke udviklingen af Dafiro HCT til kliniske studier med mennesker.

Der blev udført prækliniske sikkerhedsstudier af op til 13 ugers varighed i rotter med amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid. Kombinationen resulterede i en forventet reduktion af røde blodlegemer (erythrocytter, hæmoglobin, hæmatokrit og retikulocytter), stigning i serumurinstof, stigning i serumkreatinin, stigning i serumkalium, juxtaglomerulær (JG) hyperplasi i nyrene og fokale erosioner i maveslimhinden hos rotter. Alle disse ændringer var reversible efter en 4 ugers restitutionsperiode og blev anset for at være overdrevne farmakologiske effekter.

Kombinationen af amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid blev ikke testet for genotoksicitet eller carcinogenicitet, da der ikke var evidens for interaktioner mellem disse stoffer, der har været på markedet længe. Amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid er dog blevet testet individuelt for genotoksicitet og carcinogenicitet med negative resultater.

Amlodipin

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatider og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 50 kg

Valsartan

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Hos rotter medførte toksiske doser (600 mg/kg/dag) til moderen i de sidste dage af drægtighedsperioden samt i dieperioden lavere overlevelse, lavere vægtforøgelse og forsinket udvikling (pinna-løsning og åbning af øregang) hos ungerne (se pkt. 4.6). Disse doser hos rotter (600 mg/kg/dag) er cirka 18 gange højere end den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m² (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

I prækliniske sikkerhedsstudier med rotter forårsagede høje doser valsartan (200-600 mg/kg legemsvægt) reduktion af blodtal (erythrocytter, hæmoglobin og hæmatokritværdi) og tegn på ændringer i den renale hæmodynamik (lettere forhøjet carbamid samt renal tubulær hyperplasi og basofili hos hanner). Disse doser hos rotter (200 og 600 mg/kg/dag) er cirka 6 og 18 gange højere end den maksimalt anbefalede humane dosis baseret på mg/m² (beregningerne går ud fra en oral dosis på 320 mg/dag til en patient, der vejer 60 kg).

Hos silkeaber, som fik sammenlignelige doser, sås tilsvarende, men mere alvorlige ændringer, især i nyrerne, hvor der udvikledes nefropati, omfattende forhøjet carbamid og kreatinin.

Hypertrofi i de renale juxtaglomerulære celler sås også hos begge arter. Alle ændringer ansås for at være forårsaget af valsartans farmakologiske virkning, som især hos silkeaber giver forlænget hypotension. Hypertrofi af de renale juxtaglomerulære celler synes ikke at have relevans for mennesker, som får terapeutiske doser valsartan.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

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

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Talcum

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

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol 4000
Talcum
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol 4000
Talcum
Titandioxid (E171)
Jernoxid, gul (E172)

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol 4000
Talcum
Jernoxid, gul (E172)

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol 4000
Talcum
Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC-bliſter. Én bliſter indeholder 7, 10 eller 14 filmovertrukne tabletter.
Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter.

Perforerede PVC/PVDC-enkelt-dosisbliſter til hospitalsbrug:
Pakningsstørrelser: 56, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter.
Multipakninger på 280 tabletter, bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

EU/1/09/574/001-012

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

EU/1/09/574/013-024

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/09/574/025-036

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/09/574/037-048

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/09/574/049-060

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. november 2009

Dato for seneste fornyelse: 4. juli 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Kravene for fremsendelsen af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Betingelser for markedsføringstilladelse	Tidsfrist																																				
Indehaverne af markedsføringstilladelse skal sikre, at fremstillingsprocesserne for de stoffer, der anvendes i deres lægemidler, gennemgås for den mulige risiko for dannelse af <i>N</i> -nitrosaminer og ændres i nødvendigt omfang for at minimere nitrosamin-forureningen mest muligt.	Senest to år efter Kommissionens afgørelse																																				
Indehaverne af markedsføringstilladelse skal for alle <i>N</i> -nitrosaminer sikre, at der indføres en kontrolstrategi for de batcher af stoffer, der anvendes i deres lægemidler.	På tidspunktet for Kommissionens afgørelse																																				
<p>For <i>N</i>-nitrosodimethylamin (NDMA) og <i>N</i>-nitrosodiethylamin (NDEA) skal indehaverne af markedsføringstilladelse indføre følgende specifikationer for stoffet:</p> <p>1) De nedenfor angivne grænseværdier for NDMA og NDEA bør implementeres i løbet af en overgangsperiode på to år:</p> <table border="1" data-bbox="188 987 1329 1346"> <thead> <tr> <th data-bbox="188 987 363 1160">Aktivt stof*</th> <th data-bbox="371 987 523 1160">Maksimal daglig dosis (mg)</th> <th data-bbox="531 987 722 1160">NDEA Grænseværdi (ng/dag)</th> <th data-bbox="730 987 922 1160">NDEA Grænseværdi i ppm i det aktive stof</th> <th data-bbox="930 987 1121 1160">NDMA Grænseværdi (ng/dag)</th> <th data-bbox="1129 987 1329 1160">NDMA Grænseværdi i ppm i det aktive stof</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="188 1167 363 1200">Valsartan</td> <td data-bbox="371 1167 523 1200">320</td> <td data-bbox="531 1167 722 1200">26,5</td> <td data-bbox="730 1167 922 1200">0,082</td> <td data-bbox="930 1167 1121 1200">96,0</td> <td data-bbox="1129 1167 1329 1200">0,300</td> </tr> <tr> <td data-bbox="188 1205 363 1238">Losartan</td> <td data-bbox="371 1205 523 1238">150</td> <td data-bbox="531 1205 722 1238">26,5</td> <td data-bbox="730 1205 922 1238">0,177</td> <td data-bbox="930 1205 1121 1238">96,0</td> <td data-bbox="1129 1205 1329 1238">0,640</td> </tr> <tr> <td data-bbox="188 1243 363 1276">Olmesartan</td> <td data-bbox="371 1243 523 1276">40</td> <td data-bbox="531 1243 722 1276">26,5</td> <td data-bbox="730 1243 922 1276">0,663</td> <td data-bbox="930 1243 1121 1276">96,0</td> <td data-bbox="1129 1243 1329 1276">2,400</td> </tr> <tr> <td data-bbox="188 1281 363 1314">Irbesartan</td> <td data-bbox="371 1281 523 1314">300</td> <td data-bbox="531 1281 722 1314">26,5</td> <td data-bbox="730 1281 922 1314">0,088</td> <td data-bbox="930 1281 1121 1314">96,0</td> <td data-bbox="1129 1281 1329 1314">0,320</td> </tr> <tr> <td data-bbox="188 1319 363 1352">Candesartan</td> <td data-bbox="371 1319 523 1352">32</td> <td data-bbox="531 1319 722 1352">26,5</td> <td data-bbox="730 1319 922 1352">0,820</td> <td data-bbox="930 1319 1121 1352">96,0</td> <td data-bbox="1129 1319 1329 1352">3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="188 1357 1329 1417">* Disse grænseværdier gælder ikke batcher, hvor mere end ét af ovenstående <i>N</i>-nitrosaminer er identificeret samtidigt; sådanne batcher bør afvises.</p>	Aktivt stof*	Maksimal daglig dosis (mg)	NDEA Grænseværdi (ng/dag)	NDEA Grænseværdi i ppm i det aktive stof	NDMA Grænseværdi (ng/dag)	NDMA Grænseværdi i ppm i det aktive stof	Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	På tidspunktet for Kommissionens afgørelse
Aktivt stof*	Maksimal daglig dosis (mg)	NDEA Grænseværdi (ng/dag)	NDEA Grænseværdi i ppm i det aktive stof	NDMA Grænseværdi (ng/dag)	NDMA Grænseværdi i ppm i det aktive stof																																
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																
2) Efter overgangsperioden på to år bør en grænseværdi for NDMA og NDEA på højst 0,03 ppm implementeres.	Senest to år efter Kommissionens afgørelse																																				

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
280 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/001	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/002	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/003	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/004	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/005	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/006	98 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/007	280 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/008	56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/574/009	98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/574/010	280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
70x1 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/012	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/574/011	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 280 (4 pakninger med 70x1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/012	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/574/011	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
280 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/013	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/014	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/015	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/016	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/017	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/018	98 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/019	280 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/020	56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/574/021	98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/574/022	280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
70 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/024	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/574/023	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter.

Multipakning: 280 (4 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/024	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/574/023	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
280 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/025	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/026	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/027	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/028	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/029	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/030	98 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/031	280 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/032	56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/574/033	98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/574/034	280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælge separat.
70x1 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/036	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/574/035	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 280 (4 pakninger med 70x1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/036	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/574/035	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
280 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/037	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/038	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/039	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/040	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/041	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/042	98 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/043	280 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/044	56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/574/045	98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/574/046	280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
70 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/048	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/574/047	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 280 (4 pakninger med 70x1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/048	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/574/047	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 320 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
280 filmovertrukne tabletter
56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/049	14 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/050	28 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/051	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/052	56 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/053	90 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/054	98 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/055	280 filmovertrukne tabletter
EU/1/09/574/056	56 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/574/057	98 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)
EU/1/09/574/058	280 x 1 filmovertrukket tablet (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 320 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

14 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.
70x1 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/060	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/574/059	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 320 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 280 (20 pakninger med 14) filmovertrukne tabletter.
Multipakning: 280 (4 pakninger med 70x1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/574/060	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 20 kartoner af 14 tabletter)
EU/1/09/574/059	280 filmovertrukne tabletter (multipakning, 4 kartoner af 70 tabletter) (enhedsdosis)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg fillovertrukne tabletter
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg fillovertrukne tabletter
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg fillovertrukne tabletter
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg fillovertrukne tabletter
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg fillovertrukne tabletter
amlodipin/valsartan/hydrochlorthiazid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dafiro HCT
3. Sådan skal du tage Dafiro HCT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dafiro HCT tabletter indeholder tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid.

Alle disse stoffer hjælper med at kontrollere et højt blodtryk.

- Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som kaldes ”calciumkanal-antagonister”. Amlodipin forhindrer calcium i at bevæge sig ind i muskelcellerne i blodårenes vægge, hvilket forhindrer, at blodårerne trækker sig sammen.
- Valsartan tilhører en gruppe stoffer, som kaldes ”angiotensin II-receptorantagonister”. Angiotensin II produceres i kroppen og får blodårerne til at trække sig sammen, så blodtrykket øges. Valsartan virker ved at blokere effekten af angiotensin II.
- Hydrochlorthiazid tilhører en gruppe stoffer, som kaldes ”thiazid-diuretika”. Hydrochlorthiazid øger udskillelsen af urin, hvilket ligeledes sænker blodtrykket.

Som et resultat af alle tre stoffers virkning, bliver blodårerne mere afslappede og blodtrykket sænkes.

Dafiro HCT bruges til at behandle forhøjet blodtryk hos voksne patienter, hvis blodtryk allerede er kontrolleret med amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid, og som kan drage fordel af at tage én tablet, som indeholder alle tre stoffer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dafiro HCT

Tag ikke Dafiro HCT

- hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten (det anbefales også at undgå brug af Dafiro HCT tidligt i graviditeten – se afsnittet om Graviditet).
- hvis du er allergisk over for amlodipin eller andre calciumantagonister, valsartan, hydrochlorthiazid, sulfonamid-afledte stoffer (medicin, som bruges til at behandle infektioner i brystet eller urinvejene), eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dafiro HCT (angivet i punkt 6). Hvis du tror, du er overfølsom, skal du tale med din læge, inden du tager Dafiro HCT.
- hvis du har en leversygdom, hvor de små galdegange i leveren er ødelagt (biliær cirrose), som fører til ophobning af galde i leveren (kolestase).
- hvis du har **alvorlige** nyrelidelser, eller hvis du er i dialysebehandling.
- hvis du ikke producerer urin (anuri).
- hvis mængden af kalium eller natrium i dit blod er lavere end normalt, selvom du er i behandling for at øge mængden af kalium og natrium i dit blod.
- hvis mængden af calcium i dit blod er højere end normalt, selvom du er i behandling for at nedsætte mængden af calcium i dit blod.
- hvis du har urinsyreigt (urinsyrekristaller i leddene).
- hvis du har meget lavt blodtryk (hypotension).
- hvis du har forsnævring af aorta svarende til aortaklappen (aortastenose) eller kardiogen shock (en tilstand, hvor hjertet ikke er i stand til at opretholde tilstrækkelig blodforsyning til kroppen).
- hvis du lider af hjertesvigt efter et hjerteanfald.
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryks-sænkende lægemiddel, der indeholder aliskiren.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, må du ikke tage Dafiro HCT, og du skal tale med din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Dafiro HCT

- hvis du har et lavt niveau af kalium eller magnesium i blodet (med eller uden symptomer som fx muskelsvaghed, muskelkramper, unormal hjerterytme).
- hvis du har et lavt indhold af natrium i blodet (med eller uden symptomer som fx træthed, forvirring, muskelsammentrækninger, kramper).
- hvis du har et højt niveau af calcium i blodet (med eller uden symptomer som fx kvalme, opkastning, forstoppelse, mavesmerter, hyppig vandladning, tørst, muskelsvaghed og -trækninger).
- hvis du har nyreproblemer, har fået en nyretransplantation eller har fået at vide, at du lider af forsnævring i nyrenes blodårer.
- hvis du har leverproblemer.
- hvis du har eller har haft hjertevigt eller sygdom i kranspulsåren, specielt hvis du får ordineret den højeste dosis af Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- hvis du har haft et hjerteanfald. Følg nøje lægens anvisning vedrørende startdosis nøje. Lægen vil muligvis også undersøge din nyrefunktion.
- hvis din læge har fortalt dig, at du har en forsnævring af hjerteklappen (dette kaldes ”aorta- eller mitralklapstenose”) eller hvis du har en unormal fortykkelse af hjertemusklen (dette kaldes ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- hvis du lider af aldosteronisme. Dette er en sygdom, hvor dine binyrer producerer for meget af hormonet aldosteron. Hvis dette gælder for dig, frarådes det, at du tager Dafiro HCT.
- hvis du lider af sygdommen systemisk lupus erythematosus (også kaldet ”lupus” eller ”SLE”).
- hvis du har højt blodsukker (diabetes).
- hvis du har et højt niveau af kolesterol eller triglycerider i blodet.
- hvis du oplever hudreaktioner, som fx udslæt efter at have været i solen.
- hvis du har været overfølsom over for anden blodtryks-sænkende medicin eller diuretika (en type medicin også kaldet ”vanddrivende tabletter”), specielt hvis du lider af astma og allergi.
- hvis du har været syg (opkastning eller diarré).

- hvis du har oplevet opsvulmen, særligt af ansigtet og halsen, mens du har taget anden medicin (inklusive ACE-hæmmere). Hvis du får disse symptomer, skal du stoppe med at tage Dafiro HCT og kontakte din læge med det samme. Du bør aldrig tage Dafiro HCT igen.
- hvis du bliver svimmel og/eller besvimer under behandlingen med Dafiro HCT, skal du fortælle det til din læge med det samme.
- hvis du oplever nedsat syn eller øjensmerter. Dette kan være symptomer på øget tryk i øjet og kan opstå inden for timer eller en uge efter indtagelse af Dafiro HCT. Det kan medføre permanent synstab, hvis det ikke bliver behandlet.
- hvis du samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især, hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge
 - aliskiren.
- hvis du har haft hudkræft, eller hvis du udvikler en uventet hudlæsion under behandlingen. Behandling med hydrochlorthiazid, navnlig ved langtidsbrug af høje doser, kan øge risikoen for visse typer hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft). Beskyt huden mod sollys og UV-stråler, mens du tager Dafiro HCT.

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Se også information under overskriften ”Tag ikke Dafiro HCT”.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til din læge.

Børn og unge

Brug af Dafiro HCT til børn og unge under 18 år frarådes.

Ældre patienter (65 år og derover)

Dafiro HCT kan tages af patienter på 65 år og derover med samme dosis som for voksne patienter og på samme måde, som de allerede tager de tre stoffer, som kaldes amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid. Ældre patienter, især dem, der tager den højeste dosis af Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg) skal regelmæssigt have deres blodtryk kontrolleret.

Brug af anden medicin sammen med Dafiro HCT

Fortæl altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at stoppe med at tage den ene medicin. Dette gælder især, hvis du tager medicin, som er anført herunder:

Tag ikke Dafiro HCT sammen med:

- lithium (medicin til behandling af visse typer af depression);
- medicin eller andre stoffer, der øger indholdet af kalium i dit blod. Dette omfatter kaliumtilskud eller salterstatninger, der indeholder kalium, kaliumbesparende medicin og heparin;
- ACE-hæmmere eller aliskiren (se også information under overskrifterne ”Tag ikke Dafiro HCT” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Forsigtighed skal udvises ved brug af:

- alkohol, sovemedicin og narkosemedicin (medicin, der bruges ved operationer og andre procedurer);
- amantadin (medicin til behandling af Parkinsons sygdom, bruges også til behandling af eller for at undgå visse virus-infektioner);
- antikolinerge stoffer (medicin, som bruges til at behandle forskellige sygdomme som fx gastrointestinale kramper, urinblærekramper, astma, transportsyge, muskelkramper, Parkinsons sygdom samt i forbindelse med narkose);
- krampehæmmende og humørstabiliserende medicin, som bruges til behandling af epilepsi og bipolar sygdom (fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon);

- colestyramin og colestipol eller andre ionbytterresiner (medicin, der primært bruges til behandling af forhøjet fedtniveau i blodet);
- simvastatin (medicin som bruges til at behandle højt kolesterol);
- ciclosporin (medicin, som bruges ved transplantation for at undgå afstødning af et organ eller bruges til behandling af andre tilstande, fx leddegigt eller eksem);
- cytotoxisk medicin (anvendes til behandling af kræft), som fx methotrexat eller cyclophosphamid;
- digoxin og andre digitalisglykosider (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer);
- verapamil, diltiazem (hjertemedicin);
- iodkontrastmidler (stoffer, som bruges til billeddiagnostik);
- medicin til behandling af sukkersyge (diabetes mellitus) (oral medicin, såsom metformin eller insulin);
- medicin til behandling af urinsyre-gigt, som fx allupurinol;
- medicin, som kan øge blodsukkeret (betablokkere, diazoxid);
- medicin, som kan medføre ”torsades de pointes” (uregelmæssig hjerterytme), som fx antiarytmika (medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer) og visse antipsykotika;
- medicin, som kan nedsætte mængden af natrium i dit blod, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika;
- medicin som kan nedsætte mængden af kalium i dit blod, som fx diuretika (vanddrivende tabletter), kortikosteroider, afføringsmidler, amphotericin eller benzylpenicillin;
- medicin, som bruges til at øge blodtrykket som fx adrenalin eller noradrenalin;
- medicin mod hiv/aids (fx ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicin til behandling af svampeinfektioner (fx ketoconazol, itraconazol);
- medicin mod sår i spiserøret og spiserørskatar (carbenoxolon);
- medicin til at lindre smerter eller mod betændelse, specielt non-steroid anti-inflammatorisk medicin (NSAID), inkl. selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (Cox-2-hæmmere);
- muskelrelaksantia (medicin, som bruges under operationer til at afslappe musklerne);
- glyceryltrinitrat (nitroglycerin) og andre nitrater eller andre stoffer, som kaldes ”vasodilatorer” (mod hjertekramper/angina pectoris);
- anden medicin til behandling af forhøjet blodtryk inkl. metyldopa;
- rifampicin (bruges fx til behandling af tuberkulose); erythromycin, clarithromycin (antibiotika)
- perikon (naturlægemiddel mod nedtrykthed);
- dantrolen (infusion ved alvorligt forhøjet kropstemperatur);
- D-vitamin og calciumsalte.

Brug af Dafiro HCT sammen med mad, drikke og alkohol

Du må ikke indtage grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du får ordineret Dafiro HCT. Det skyldes, at grapefrugt og grapefrugtjuice kan føre til en øget mængde af det aktive stof, amlodipin, i blodet. Dette kan medføre en uforudsigelig forstærkning af Dafiros HCT blodtryks-sænkende virkning. Tal med din læge, før du drikker alkohol. Alkohol kan få dit blodtryk til at falde for meget og/eller øge risikoen for, at du bliver svimmel eller besvimer.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal **fortælle det til din læge**, hvis du tror, du er gravid (eller planlægger at blive gravid). Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Dafiro HCT, inden du bliver gravid, eller så snart du har konstateret, at du er gravid. Lægen vil råde dig til at tage anden medicin i stedet for Dafiro HCT. Dafiro HCT frarådes i den tidlige periode af graviditeten og må ikke tages, når du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på dit barn, hvis det tages efter tredje graviditetsmåned.

Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Amlodipin har vist sig at udskilles i modermælk i små mængder. Behandling med Dafiro HCT frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen former for lægemidler.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Denne medicin kan få dig til at føle svimmelhed, døsighed, kvalme eller få hovedpine. Hvis du oplever disse symptomer, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Dafiro HCT

Tag altid lægemidlet nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Dette vil hjælpe dig med at opnå den bedste virkning og mindske risikoen for bivirkninger.

Den sædvanlige dosis af Dafiro HCT er **én tablet** daglig.

- Det er bedst, at du tager din medicin på samme tidspunkt hver dag, helst om morgenen.
- Synk tabletten hel sammen med et glas vand.
- Du kan tage Dafiro HCT sammen med eller uden mad. Tag ikke Dafiro HCT sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, kan lægen foreslå en højere eller lavere dosis.

Du må ikke tage mere end den foreskrevne dosis.

Hvis du har taget for meget Dafiro HCT

Hvis du ved et uheld har taget for mange Dafiro HCT-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Du kan have behov for lægehjælp.

Hvis du har glemt at tage Dafiro HCT

Hvis du glemmer at tage din medicin, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du skal tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du tage den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Dafiro HCT

Hvis du holder op med at tage Dafiro HCT, kan det resultere i, at din sygdom bliver værre. Stop ikke med at tage din medicin, medmindre din læge siger det.

Tag altid denne medicin, også selvom du føler dig rask

Personer med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som for enhver kombination, der indeholder tre aktive stoffer, kan bivirkninger forbundet med hver enkelt komponent ikke udelukkes. De indberettede bivirkninger med Dafiro HCT eller en af dens tre aktive stoffer (amlodipin, valsartan og hydrochlorthiazid) er anført nedenfor og kan forekomme ved brug af Dafiro HCT.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver omgående lægebehandling. Kontakt omgående din læge, hvis du får hvilken som helst af følgende alvorlige bivirkninger efter du har taget dette lægemiddel:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- svimmelhed
- lavt blodtryk (følelse af at være ved at besvime, svimmelhed, pludselig besvimelse)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- meget nedsat vandladning (nedsat nyrefunktion)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- spontan blødning
- uregelmæssig hjerterytme
- leversygdomme

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- pludselig åndenød, brystsmerter, kortåndethed eller besvær med at trække vejret.
- hævede øjenlåg, ansigt eller læber
- hævelse af tunge eller svælg, hvilket kan gøre det meget svært at trække vejret
- alvorlige hudreaktioner, som indbefatter udbredt hududslæt, nældefeber, hudrødme over hele kroppen, intens kløe, blæredannelse, afskalning eller hævelse i huden, betændelseslignende tilstand i slimhinderne (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) eller andre allergiske reaktioner
- hjertetilfælde,
- betændelse i bugspytkirtlen, som kan give stærke smerter i maven og ryggen og få dig til at føle dig meget utilpas
- svaghed, blå mærker, feber og hyppige infektioner
- stivhed

Andre bivirkninger kan være:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- lavt indhold af kalium i blodet
- forhøjede lipider i blodet

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- søvnighed
- hjertebanken
- ansigtsrødme
- hævede ankler (ødemer)
- mavesmerter
- ubehag i maven efter et måltid
- døsighed
- hovedpine
- hyppig vandladning
- højt indhold af urinsyre i blodet

- lavt indhold af magnesium i blodet
- lavt indhold af natrium i blodet
- svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig
- nedsat appetit
- kvalme og opkastning
- kløende udslæt og andre former for udslæt
- manglende evne til at få eller vedligeholde erektion

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- hurtig hjerterytme
- følelse af at alt snurrer rundt
- synsforstyrrelser
- ubehag i maven
- brystmerter
- forøget indhold af urinstof, kreatinin og urinsyre i blodet
- højt indhold af calcium, fedt eller natrium i blodet
- nedsat kaliumindhold i blodet
- dårlig ånde
- diarré
- mundtørhed
- vægtøgning
- appetitløshed
- smagsforstyrrelser
- rygsmerter
- hævede led
- muskelkramper/svaghed/smerte
- smerte i arme og ben
- svært ved at stå eller gå som normalt
- svaghed
- nedsat koordinationsevne
- svimmelhed i oprejst tilstand eller efter fysisk aktivitet
- manglende energi
- søvnforstyrrelser
- prikken i huden eller følelseløshed
- neuropati (smerter og føleforstyrrelser pga. nervebetændelse)
- pludseligt midlertidigt tab af bevidsthed
- lavt blodtryk ved skift til stående stilling
- hoste
- åndenød
- halsirritation
- øget svedtendens
- kløe
- hævelse, rødmen og smerte langs en blodåre
- rødme i huden
- skælven
- humørsvingninger
- angst
- depression
- søvnløshed
- smagsforstyrrelser
- besvimelse
- manglende smertefølelse
- synsforstyrrelser

- nedsat syn
- tinnitus
- nysen/snue pga. en betændelseslignende reaktion i næseslimhinden
- ændrede afføringsvaner
- fordøjelsesbesvær
- hårtab
- hudkløe
- misfarvninger af huden
- vandladningsforstyrrelser
- øget behov for vandladning om natten
- hyppigere vandladning
- udvikling af bryster hos mænd
- smerter
- utilpashed
- vægtændring

Sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- lavt antal blodplader (sometider med blødning eller blå mærker under huden)
- sukker i urinen
- højt blodsukker
- forværring af den metaboliske tilstand ved diabetes
- ubehag i maven
- forstoppelse
- leversygdomme, der kan optræde sammen med gulfarvning af hud og øjne, eller mørk farvet urin (hæmolytisk anæmi)
- øget hudfølsomhed over for sol
- lilla pletter på huden
- nyresygdomme
- forvirring

Meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat antal blodplader, som kan medføre blå mærker og tendens til blødning
- hævede gummer
- mavekatar
- leverbetændelse
- gul hud
- forhøjede leverenzymmer (ses ved blodprøver)
- øget muskelspænding
- årebetændelse, oftest med hududslæt
- øget lysfølsomhed
- en tilstand med stivhed, rysten og/eller bevægelsesforstyrrelser
- feber, ondt i halsen eller sår i munden, øget hyppighed af infektioner (manglende eller lavt antal hvide blodlegemer)
- bleg hud, træthed, åndenød, mørkfarvet urin (hæmolytisk anæmi, unormal nedbrydning af røde blodlegemer i blodårerne eller andre steder i kroppen)
- forvirring, træthed, muskelsammentrækninger og -kramper, hurtigt åndedræt (hypokloræmisk alkalose)
- svære smerter øverst i maven (betændelse i bugspytkirtlen)

- åndedrætsbesvær med feber, hoste, hvæsen, åndenød (respiratorisk lidelse, der indbefatter lungebetændelse og lungeødem)
- udslæt i ansigtet, ledsmerter, muskelsygdomme, feber (lupus erythematosus)
- betændelse i blodårer med symptomer som fx udslæt, purpurrøde pletter, feber (vaskulitis)
- svær hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelser på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (toksisk epidermal nekrolyse)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelig data)

- ændringer i blodprøveværdier for nyrefunktionen, forhøjet kaliumindhold i dit blod, lavt indhold af røde blodlegemer
- unormalt testresultat af røde blodlegemer
- lavt antal af en bestemt type hvide blodlegemer og blodplader
- forhøjet kreatininindhold i blodet
- unormal leverfunktionstest
- svært nedsat vandladning
- betændelse i blodårer
- svaghedsfølelse, blå mærker og hyppige infektioner (aplastisk anæmi)
- nedsat syn eller øjensmerter på grund af højt tryk i øjet (mulige tegn på akut lukketvinklet glaukom)
- åndenød
- stærkt nedsat urinmængde (muligt tegn på nyresygdom eller nyresvigt)
- alvorlig hudsygdom med udslæt, hudrødme, blæredannelse på læber, i øjne eller mund, afskalning af hud, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- feber
- blærer på huden (tegn på en lidelse kaldet bulløs dermatit)
- hud- og læbekræft (non-melanom hudkræft)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke pakninger med Dafiro HCT, som er beskadiget eller viser tegn på at have været forsøgt åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dafiro HCT indeholder:

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

Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat), valsartan og hydrochlorthiazid. Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose; crospovidon; vandfri kolloid silica; magnesiumstearat; hypromellose; macrogol 4000; talcum; titandioxid (E 171).

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

Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat), valsartan og hydrochlorthiazid. Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 12,5 mg hydrochlorthiazid.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose; crospovidon; vandfri kolloid silica; magnesiumstearat; hypromellose; macrogol 4000; talcum; titandioxid (E 171); gul jernoxid (E 172); rød jernoxid (E 172).

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat), valsartan og hydrochlorthiazid. Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose; crospovidon; vandfri kolloid silica; magnesiumstearat; hypromellose; macrogol 4000; talcum; titandioxid (E 171); gul jernoxid (E 172).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat), valsartan og hydrochlorthiazid. Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 160 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose; crospovidon; vandfri kolloid silica; magnesiumstearat; hypromellose; macrogol 4000; talcum; gul jernoxid (E 172).

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Aktive stoffer: amlodipin (som amlodipinbesylat), valsartan og hydrochlorthiazid. Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat), 320 mg valsartan og 25 mg hydrochlorthiazid.

Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLINSK cellulose; crospovidon; vandfri kolloid silica; magnesiumstearat; hypromellose; macrogol 4000; talcum; gul jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er hvide, ovale tabletter præget med "NVR" på den ene side og "VCL" på den anden side.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter er svagt gule, ovale tabletter præget med "NVR" på den ene side og "VDL" på den anden side.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale tabletter præget med "NVR" på den ene side og "VEL" på den anden side.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er brun-gule, ovale tabletter præget med ”NVR” på den ene side og ”VHL” på den anden side.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er brun-gule, ovale tabletter præget med ”NVR” på den ene side og ”VFL” på den anden side.

Dafiro HCT er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmovertrukne tabletter, i multipakninger med 280 tabletter (bestående af 4 kartoner, der hver indeholder 70 tabletter eller 20 kartoner, der hver indeholder 14 tabletter), og i hospitalspakninger med 56, 98 eller 280 tabletter i perforerede enkelt-dosis-blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>