

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán, y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán, y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán, y 25 mg de hidroclorotiazida.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán, y 25 mg de hidroclorotiazida.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 320 mg de valsartán, y 25 mg de hidroclorotiazida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos biconvexos, ovalados, de color blanco, con los bordes biselados, la impresión «NVR» en una cara y «VCL» en la otra.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos biconvexos, ovalados, de color de color amarillo pálido, con los bordes biselados, la impresión «NVR» en una cara y «VDL» en la otra.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos biconvexos, ovalados, de color amarillo, con los bordes biselados, la impresión «NVR» en una cara y «VEL» en la otra.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos biconvexos, ovalados, de color amarillo marrón, con los bordes biselados, la impresión «NVR» en una cara y «VHL» en la otra.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos biconvexos, ovalados, de color amarillo marrón, con los bordes biselados, la impresión «NVR» en una cara y «VFL» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial como tratamiento de sustitución en pacientes adultos cuya presión arterial está adecuadamente controlada con la combinación de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida (HCT), tomada en formulaciones de cada uno de los tres componentes por separado o en una formulación de dos componentes más la de un componente sólo.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Dafiro HCT es un comprimido al día, administrado preferentemente por la mañana.

Antes de cambiar a Dafiro HCT, el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administradas concomitantemente. Cuando se realice el cambio, la dosis de Dafiro HCT ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.

La dosis máxima recomendada de Dafiro HCT es 10 mg/320 mg/25 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Debido al componente hidroclorotiazida, la administración de Dafiro HCT está contraindicada en pacientes con anuria (ver sección 4.3) y en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Debido al componente valsartán, Dafiro HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es 80 mg de valsartán y por lo tanto Dafiro HCT no es adecuado para este grupo de pacientes (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). No se han establecido recomendaciones de dosis de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cuando a los pacientes hipertensos candidatos (ver sección 4.1) con insuficiencia hepática se les cambie a Dafiro HCT, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria

Se dispone de una experiencia limitada de uso de Dafiro HCT, especialmente con la dosis máxima, en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, en particular con la dosis máxima de Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes. Cuando a los pacientes hipertensos de edad avanzada candidatos (ver sección 4.1) a Dafiro HCT, se debe utilizar la dosis más baja disponible del componente de amlodipino.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Dafiro HCT en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años) para la indicación de hipertensión arterial esencial.

Forma de administración

Vía oral.

Dafiro HCT puede administrarse con o sin alimentos.

Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua, cada día a la misma hora y preferentemente por la mañana.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a otros derivados de las sulfonamidas, a derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática, cirrosis biliar o colestasis.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²), anuria y pacientes sometidos a diálisis.
- El uso concomitante de Dafiro HCT con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej. cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

En un ensayo clínico controlado en pacientes con hipertensión no complicada de moderada a grave se observó una hipotensión excesiva, incluyendo hipotensión ortostática, en el 1,7% de los pacientes tratados con la dosis máxima de Dafirol HCT (10 mg/320 mg/25 mg) en comparación al 1,8% de los pacientes con valsartán/hidroclorotiazida (320 mg/25 mg), el 0,4% de los pacientes con amlodipino/valsartán (10 mg/320 mg), y el 0,2% de los pacientes con hidroclorotiazida/amlodipino (25 mg/10 mg).

En pacientes con depleción de sodio y/o de volumen, como los que reciben dosis altas de diuréticos, puede ocurrir una hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Dafirol HCT. Dafirol HCT solamente debe utilizarse tras corregir cualquier depleción de sodio y/o volumen preexistentes.

Si se presenta una hipotensión excesiva con Dafirol HCT, debe colocarse al paciente en posición de decúbito supino y, si es necesario, administrar una perfusión intravenosa de solución fisiológica salina. Una vez la presión arterial haya sido estabilizada, el tratamiento puede continuarse.

Cambios en las concentraciones séricas de electrolitos

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

En el ensayo clínico controlado de Dafirol HCT, los efectos contrarios de 320 mg de valsartán y de 25 mg de hidroclorotiazida sobre las concentraciones de potasio en suero se compensaron bastante uno a otro en muchos pacientes. En otros pacientes, uno u otro efecto puede predominar. Se deberán llevar a cabo determinaciones periódicas de las concentraciones séricas de electrolitos a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico.

Se deberá llevar a cabo una determinación periódica de las concentraciones séricas de electrolitos y en particular del potasio a intervalos apropiados para detectar un posible desequilibrio electrolítico, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo como la insuficiencia renal, el tratamiento con otros medicamentos o con antecedentes de desequilibrio electrolítico.

Valsartán

No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse oportunamente la monitorización de los niveles de potasio.

Hidroclorotiazida

El tratamiento con Dafirol HCT solo debe iniciarse tras corregir la hiperpotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente. Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hipopotasemia de nueva aparición o exacerbar una hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse con precaución en pacientes con patologías que impliquen una potenciación de la pérdida de potasio, por ejemplo nefropatías con pérdida de sal y deterioro prerrenal (cardiogénico) de la función renal. Si la hipopotasemia se desarrolla durante el tratamiento con hidroclorotiazida, debe interrumpirse la administración de Dafirol HCT hasta corregir de forma estable el balance de potasio.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una hiponatremia de nueva aparición y una alcalosis hipoclorémica o exacerbar una hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía). El tratamiento con hidroclorotiazida solo debe iniciarse tras corregir la hiponatremia preexistente. En el caso que durante el tratamiento con Dafirol HCT se desarrolle una hiponatremia grave o rápida, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de la hiponatremia.

Todos los pacientes que reciban diuréticos tiazídicos deben monitorizarse periódicamente con respecto a desequilibrios en los electrolitos, especialmente de potasio, sodio y magnesio.

Insuficiencia renal

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar una azoemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando Dafiro HCT se administra en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de las concentraciones de electrolitos en suero (incluyendo potasio), creatinina y ácido úrico. Dafiro HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis (ver sección 4.3).

No es necesario ajustar la dosis de Dafiro HCT en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

Estenosis de la arteria renal

Dafiro HCT debe utilizarse con precaución para tratar la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón ya que las concentraciones de urea en sangre y creatinina en suero pueden aumentar en estos pacientes.

Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia en el uso seguro de Dafiro HCT en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

Insuficiencia hepática

Valsartán se elimina principalmente inalterado a través de la bilis. La semivida de amlodipino se prolonga y los valores del AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones respecto a la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada sin colestasis, la dosis máxima recomendada es de 80 mg de valsartán, por lo que Dafiro HCT no resulta adecuado en este grupo de pacientes (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA. La administración de Dafiro HCT debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria/post-infarto de miocardio

En pacientes susceptibles, pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se asocia el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina con oliguria y/o azotemia progresiva y (en raras ocasiones) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Con valsartán se han registrado resultados similares. La evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal.

En el estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA (New York Heart Association Classification) de etiología no isquémica, se asoció amlodipino con un aumento de casos de edema pulmonar a pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, particularmente con la dosis máxima de Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, ya que los datos en esta población de pacientes son limitados.

Estenosis valvular aórtica y mitral

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis mitral o estenosis aórtica importante que no sea de grado elevado.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con el antagonista de la angiotensina II valsartán ya que el sistema renina-angiotensina no está activado. Por lo tanto, el uso de Dafiro HCT no está recomendado en esta población.

Lupus eritematoso sistémico

Se ha notificado que los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones metabólicas

Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. En pacientes diabéticos pueden ser necesarios ajustes de las dosis de insulina o de los agentes hipoglucemiantes orales.

Debido al componente hidroclorotiazida, Dafiro HCT está contraindicado en caso de hiperuricemia sintomática. La hidroclorotiazida puede aumentar el nivel sérico de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento de ácido úrico y puede causar o exacerbar una hiperuricemia así como desencadenar un ataque de gota en pacientes susceptibles.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio en orina y pueden causar una ligera e intermitente elevación de la concentración del calcio en suero en ausencia de alteraciones conocidas en el metabolismo del calcio. Dafiro HCT está contraindicado en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse tras corregir cualquier hipercalcemia preexistente. Debe interrumpirse la administración de Dafiro HCT si durante el tratamiento se desarrolla una hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio deben monitorizarse periódicamente durante el tratamiento con tiazidas. Una marcada

hipercalcemia puede ser indicativa de un hiperparatiroidismo subyacente. El tratamiento con tiazidas debe discontinuarse antes de efectuar las pruebas de la función paratiroidea.

Fotosensibilidad

Con los diuréticos tiazídicos se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con Dafiro HCT aparecen reacciones de fotosensibilidad, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si la readministración del diurético se considera necesaria, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrásica que produce una miopía transitoria aguda y un glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen el inicio agudo de una disminución de la agudeza visual o de dolor ocular y por lo general ocurren en cuestión de horas a una semana del inicio del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede producir una pérdida permanente de la visión.

El tratamiento primario consiste en retirar la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no puede ser controlada, puede ser necesario considerar un inmediato tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo para desarrollar un glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

General

Debe tenerse precaución en pacientes con hipersensibilidad previa a otros antagonistas del receptor de la angiotensina II. Las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida son más probables en pacientes con alergia y asma.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Se recomienda precaución, incluyendo una monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, en particular con la dosis máxima de Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, ya que se dispone de datos limitados en esta población de pacientes.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato

cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones de otros medicamentos con Dafiro HCT. Por ello, en esta sección sólo se proporciona información sobre interacciones con otros medicamentos que son conocidas para las sustancias activas individuales.

Sin embargo, es importante tener en consideración que Dafiro HCT puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensores.

No se recomienda el uso concomitante

Componente individual de Dafiro HCT	Interacciones observadas con los siguientes agentes	Efecto de la interacción con otros medicamentos
Valsartán y HCT	Litio	Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo valsartán o tiazidas. Dado que las tiazidas reducen el aclaramiento renal de litio, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más con Dafiro HCT. Por ello, durante el uso concomitante se recomienda un control exhaustivo de las concentraciones séricas de litio.
Valsartán	Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio	Se recomienda controlar con frecuencia los niveles plasmáticos de potasio si se considera necesario administrar un medicamento que afecte los niveles de potasio en combinación con valsartán.
Amlodipino	Pomelo o zumo de pomelo	No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores sobre la presión arterial.

Se requiere precaución con el uso concomitante

Componente individual de Dafiro HCT	Interacciones observadas con los siguientes agentes	Efecto de la interacción con otros medicamentos
Amlodipino	<i>Inhibidores CYP3A4</i> (p.ej. ketoconazol, itraconazol, ritonavir)	El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.
	<i>Inductores CYP3A4</i> (agentes anticonvulsivantes [p. ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> [hierba de San Juan])	Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e <i>Hypericum perforatum</i> [hierba de San Juan]).
	<i>Simvastatina</i>	La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con la administración de simvastatina sola. Se recomienda limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes que reciban amlodipino.
	<i>Dantroleno (infusión)</i>	En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
Valsartán y HCT	<i>Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), ácido acetilsalicílico (>3 g/día), y AINEs no selectivos</i>	Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo tanto de los antagonistas de la angiotensina II como de la hidroclorotiazida cuando se administran simultáneamente. Además el uso concomitante de AINEs y Dafiro HCT puede llevar a un empeoramiento de la función renal y al incremento del potasio sérico. Por ello, se recomienda un control de la función renal al inicio del tratamiento, así como una hidratación adecuada del paciente.
Valsartán	<i>Inhibidores del transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del</i>	Los resultados de un estudio <i>in vitro</i> con tejido de hígado humano indican que valsartán es un sustrato del transportador de recaptación hepático OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La administración concomitante de inhibidores del

	<i>transportador de eflujo (ritonavir)</i>	transportador de recaptación (rifampicina, ciclosporina) o del transportador de eflujo (ritonavir) pueden aumentar la exposición sistémica a valsartán.
HCT	<i>Alcohol, barbitúricos o narcóticos</i>	La administración concomitante de diuréticos tiazídicos con sustancias que también tienen un efecto reductor sobre la presión arterial (p. ej. mediante la reducción del sistema nervioso central simpático o una vasodilatación directa) puede potenciar la hipotensión ortostática.
	<i>Amantadina</i>	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden elevar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina.
	<i>Agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que afectan a la motilidad gástrica</i>	La biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas puede aumentar con los agentes anticolinérgicos, (p. ej. atropina, biperideno) aparentemente debido a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado del estómago. Por el contrario, se estima que las sustancias procinéticas como la cisaprida pueden disminuir la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida.
	<i>Agentes antidiabéticos (p.ej. insulina y agentes antidiabéticos orales)</i>	Las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético.
	- <i>Metformina</i>	Metformina debe utilizarse con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional ligada a hidroclorotiazida.
	<i>Betabloqueantes y diazóxido</i>	El uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hiperglucemia. Los diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, pueden incrementar el efecto hiperglucémico del diazóxido.
	<i>Ciclosporina</i>	El tratamiento concomitante con ciclosporina puede elevar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones de tipo gotoso.
	<i>Agentes citotóxicos</i>	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida y metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores.
	<i>Glucósidos digitálicos</i>	La hipopotasemia o la hipomagnesemia provocada por las tiazidas pueden presentarse como efectos adversos, favoreciendo la aparición de arritmias cardíacas causadas por digitálicos.
	<i>Contrastes yodados</i>	En caso de deshidratación inducida por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente con dosis altas de productos yodados. Los pacientes deben de ser rehidratados antes de la administración.
	<i>Resinas de intercambio iónico</i>	La absorción de los diuréticos tiazídicos, incluyendo la hidroclorotiazida, está disminuida por la colestiramina o el colestipol. Esto puede dar lugar a un efecto sub terapéutico de los diuréticos tiazídicos. Sin embargo, escalonando la dosis de hidroclorotiazida y resina de

	forma que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas potencialmente se minimizaría la interacción.
<i>Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de potasio</i>	El efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida puede ser aumentado por la administración concomitante de diuréticos calioréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G y derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio si estos medicamentos han de prescribirse con la combinación de amlodipino/ valsartán/ hidroclorotiazida.
<i>Medicamentos que afectan a las concentraciones séricas de sodio</i>	El efecto hiponatrémico de los diuréticos puede intensificarse por la administración concomitante de medicamentos tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución con la administración a largo plazo de estos medicamentos.
<i>Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes</i>	Debido al riesgo de hipopotasemia, la hidroclorotiazida debe administrarse con precaución cuando se asocia con medicamentos que podrían inducir <i>torsades de pointes</i> , en particular antiarrítmicos de Clase Ia y Clase III y algunos antipsicóticos.
<i>Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)</i>	Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel del ácido úrico sérico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.
<i>Metildopa</i>	Se han notificado casos aislados de anemia hemolítica con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.
<i>Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (p. ej. tubocuranina)</i>	Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare
<i>Otros medicamentos antihipertensivos</i>	Las tiazidas potencian la acción antihipertensiva de otros fármacos antihipertensivos (p. ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas de los canales del calcio, inhibidores de la ECA, ARA II e inhibidores directos de la renina [IDR]).
<i>Aminas presoras (p. ej. noradrenalina, adrenalina)</i>	La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras tales como noradrenalina. Se desconoce el significado clínico de este efecto y no es suficiente para excluir su uso.
<i>Vitamina D y sales de calcio</i>	La administración de diuréticos tiazídicos, incluyendo hidroclorotiazida, con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de los niveles séricos de calcio. El uso concomitante de los diuréticos del tipo tiazida puede producir una hipercalcemia en pacientes

predispuestos a una hipercalcemia (p. ej. hiperparatiroidismo, cáncer o condiciones mediadas por la vitamina D) al incrementar la reabsorción tubular del calcio.

Bloqueo dual del SRAA con ARAII, inhibidores de la ECA o aliskireno

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, ARAII o aliskireno se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en humanos. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas (ver sección 5.3). El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en sí misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Valsartán

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).
--

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3.).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

Hay limitada experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión

placentar del feto y originar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance de electrolitos y trombocitopenia.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

No hay experiencia sobre el uso de Dafiro HCT en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de Dafiro HCT durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No existe información acerca del uso de valsartán y/o amlodipino durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna humana. Dosis elevadas de tiazidas pueden causar una diuresis intensa e inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Dafiro HCT durante la lactancia. Si Dafiro HCT se administra durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad

No hay ensayos clínicos sobre fertilidad con Dafiro HCT.

Valsartán

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

Amlodipino

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes tratados con Dafiro HCT y que conduzcan vehículos o utilicen máquinas deben tener en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe Dafiro HCT presenta mareo, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción.

4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad de Dafiro HCT presentado a continuación se basa en los estudios clínicos realizados con Dafiro HCT y el perfil de seguridad conocido de los componentes individuales amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida.

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Dafiro HCT ha sido evaluada con la dosis máxima de 10 mg /320 mg/25 mg en un ensayo clínico controlado a corto plazo (8 semanas) con 2.271 pacientes, 582 de los cuales recibieron valsartán en combinación con amlodipino e hidroclorotiazida. Las reacciones adversas fueron generalmente de naturaleza leve y transitoria y sólo de forma infrecuente requirieron la

discontinuación del tratamiento. En este ensayo clínico controlado con placebo, las razones más comunes para la discontinuación del tratamiento con Dafiro HCT fueron mareo e hipotensión (0,7%).

En el ensayo clínico controlado de 8 semanas, no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas con la triple terapia de tratamiento en comparación con los efectos conocidos de la monoterapia o los componentes del tratamiento dual.

En el ensayo clínico controlado de 8 semanas, los cambios observados en los parámetros de laboratorio con la combinación Dafiro HCT fueron menores y concordaron con el mecanismo de acción farmacológico de los agentes en monoterapia. La presencia de valsartán en la triple combinación atenuó el efecto hipopotasémico de hidroclorotiazida.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, conciernen a Dafiro HCT (amlodipino/valsartán/HCT) y a amlodipino, valsartán e HCT de forma individual.

Muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia			
		Dafiro HCT	Amlodipino	Valsartán	HCT
neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)	--	--	--	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea	--	--	--	Muy raras
	Hemoglobina y hematocrito disminuidos	--	--	Frecuencia no conocida	--
	Anemia hemolítica	--	--	--	Muy raras
	Leucopenia	--	Muy raras	--	Muy raras
	Neutropenia	--	--	Frecuencia no conocida	--
	Trombocitopenia, a veces con púrpura	--	Muy raras	Frecuencia no conocida	Raras
	Anemia aplásica	--	--	--	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	--	Muy raras	Frecuencia no conocida	Muy raras

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes	--	--	--
	Hipercalcemia	Poco frecuentes	--	--	Raras
	Hiperglucemia	--	Muy raras	--	Raras
	Hiperlipidemia	Poco frecuentes	--	--	--
	Hiperuricemia	Poco frecuentes	--	--	Frecuentes
	Alcalosis hipoclorémica	--	--	--	Muy raras
	Hipopotasemia	Frecuentes	--	--	Muy frecuentes
	Hipomagnesemia	--	--	--	Frecuentes
	Hiponatremia	Poco frecuentes	--	--	Frecuentes
	Empeoramiento del estado metabólico diabético	--	--	--	Raras
Trastornos psiquiátricos	Depresión	--	Poco frecuentes	--	Raras
	Insomnio/trastornos del sueño	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
	Cambios del estado de ánimo	--	Poco frecuentes	--	
	Confusión	--	Raras	--	--
Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal	Poco frecuentes	--	--	--
	Mareo	Frecuentes	Frecuentes	--	Raras
	Mareo postural, mareo al esfuerzo	Poco frecuentes	--	--	--
	Disgeusia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Síndrome extrapiramidal	--	Frecuencia no conocida	--	--
	Dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes	--	Raras
	Hipertonía	--	Muy raras	--	--
	Letargia	Poco frecuentes	--	--	--
	Parestesia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
	Neuropatía periférica, neuropatía	Poco frecuentes	Muy raras	--	--
	Somnolencia	Poco frecuentes	Frecuentes	--	--
	Síncope	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Temblor	--	Poco frecuentes	--	--
Hipoestesia	--	Poco frecuentes	--	--	

Trastornos oculares	Glaucoma agudo de ángulo cerrado	--	--	--	Frecuencia no conocida
	Alteración visual	--	Poco frecuentes	--	--
	Deterioro visual	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	--	Poco frecuentes	--	--
	Vértigo	Poco frecuentes	--	Poco frecuentes	--
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	--	Frecuentes	--	--
	Taquicardia	Poco frecuentes	--	--	--
	Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular, y fibrilación auricular)	--	Muy raras	--	Raras
	Infarto de miocardio	--	Muy raras	--	--
Trastornos vasculares	Rubor	--	Frecuentes	--	--
	Hipotensión	Frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Hipotensión ortostática	Poco frecuentes	--	--	Frecuentes
	Flebitis, tromboflebitis	Poco frecuentes	--	--	--
	Vasculitis	--	Muy raras	Frecuencia no conocida	--
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes	Muy raras	Poco frecuentes	--
	Disnea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis	--	--	--	Muy raras
	Rinitis	--	Poco frecuentes	--	--
	Irritación de la garganta	Poco frecuentes	--	--	--
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal, dolor en la parte superior del abdomen	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	Halitosis	Poco frecuentes	--	--	--
	Alteración de los hábitos intestinales	--	Poco frecuentes	--	--
	Estreñimiento	--	--	--	Raras
	Disminución del apetito	--	--	--	Frecuentes
	Diarrea	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Raras
	Boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Dispepsia	Frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Gastritis	--	Muy raras	--	--
	Hiperplasia gingival	--	Muy raras	--	--

	Náuseas	Poco frecuentes	Frecuentes	--	Frecuentes
	Pancreatitis	--	Muy raras	--	Muy raras
	Vómitos	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de función hepática anormales, incluyendo bilirrubina sanguínea elevada	--	Muy raras**	Frecuencia no conocida	--
	Hepatitis	--	Muy raras	--	--
	Colestasis intrahepática, ictericia	--	Muy raras	--	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	--	Poco frecuentes	--	
	Angioedema	--	Muy raras	Frecuencia no conocida	--
	Dermatitis bullosa	--	--	Frecuencia no conocida	--
	Reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo	--	--	--	Muy raras
	Eritema multiforme	--	Muy raras	--	Frecuencia no conocida
	Exantema	--	Poco frecuentes	--	--
	Hiperhidrosis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Reacciones de fotosensibilidad*	--	Muy raras	--	Raras
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	--
	Púrpura	--	Poco frecuentes	--	Raras
	Erupción	--	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes
	Decoloración de la piel	--	Poco frecuentes	--	--
	Urticaria y otras formas de erupción	--	Muy raras	--	Frecuentes
	Vasculitis necrotizante y necrosis epidérmica tóxica	--	Frecuencia no conocida	--	Muy raras
	Dermatitis exfoliativa	--	Muy raras	--	--
	Síndrome de Stevens-Johnson	--	Muy raras	--	--
	Edema de Quincke	--	Muy raras	--	--

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	--	Poco frecuentes	--	--
	Dolor de espalda	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Inflamación de las articulaciones	Poco frecuentes	--	--	--
	Espasmos musculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Frecuencia no conocida
	Debilidad muscular	Poco frecuentes	--	--	--
	Mialgia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida	--
	Dolor en las extremidades	Poco frecuentes	--	--	--
	Hinchazón de tobillos	--	Frecuentes	--	--
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sanguínea elevada	Poco frecuentes	--	Frecuencia no conocida	--
	Trastorno de la micción		Poco frecuentes		
	Nicturia	--	Poco frecuentes	--	--
	Polaquiuria	Frecuentes	Poco frecuentes		
	Disfunción renal	--	--	--	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal aguda	Poco frecuentes	--	--	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal y deterioro de la función renal	--	--	Frecuencia no conocida	Raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Impotencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Frecuentes
	Ginecomastia		Poco frecuentes	--	--
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Abasia, alteraciones de la marcha	Poco frecuentes	--	--	--
	Astenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	Frecuencia no conocida
	Molestia, malestar general	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	--
	Dolor en el pecho no cardíaco	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Edema	Frecuentes	Frecuentes	--	--
	Dolor	--	Poco frecuentes	--	--
	Fiebre	--	--	--	Frecuencia no conocida

Exploraciones complementarias	Aumento de los lípidos		--		Muy frecuentes
	Aumento del nitrógeno ureico en sangre	Poco frecuentes	--	--	--
	Aumento del ácido úrico en sangre	Poco frecuentes	--	--	
	Glucosuria				Raras
	Disminución del potasio sanguíneo	Poco frecuentes	--	--	--
	Aumento del potasio sanguíneo	--	--	Frecuencia no conocida	--
	Aumento de peso	Poco frecuentes	Poco frecuentes	--	--
	Pérdida de peso	--	Poco frecuentes	--	--

* Ver sección 4.4 Fotosensibilidad

** En su mayoría coincidiendo con colestasis

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

No hay experiencia de sobredosis con Dafiro HCT. El principal síntoma de sobredosis con valsartán es posiblemente hipotensión pronunciada con mareo. La sobredosis con amlodipino puede dar lugar a una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, taquicardia refleja. Con amlodipino se ha observado hipotensión sistémica marcada, y, probablemente, prolongada, incluyendo shock con un resultado fatal.

Tratamiento

Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida

La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de Dafiro HCT exige apoyo cardiovascular activo, incluyendo controles frecuentes de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades, y atención al volumen de líquido circulante y a la eliminación de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, en el caso que no hubiera contraindicación de uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Amlodipino

Si la ingestión es reciente, se puede considerar la inducción del vómito o el lavado gástrico. La administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente o hasta dos horas después de la ingestión de amlodipino ha mostrado disminuir de forma significativa la absorción de amlodipino. Es poco probable que amlodipino se elimine mediante hemodiálisis.

Valsartán

Es poco probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de una sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmia cardíaca acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

No se ha establecido el grado de eliminación por hemodiálisis de la hidroclorotiazida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, otras combinaciones, código ATC: C09DX01.

Mecanismo de acción

Dafiro HCT combina tres compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: amlodipino pertenece al grupo de los antagonistas del calcio y valsartán al grupo de los antagonistas de la angiotensina II e hidroclorotiazida al grupo de los diuréticos tiazídicos. La combinación de estas sustancias presenta un efecto antihipertensivo aditivo.

Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida

Eficacia clínica y seguridad

Dafiro HCT fue estudiado en un ensayo clínico doble ciego, con control activo, en pacientes hipertensos. Un total de 2.271 pacientes con hipertensión de moderada a grave (la presión arterial basal media sistólica/diastólica fue 170/107 mmHg) recibieron tratamiento con 10 mg/320 mg/25 mg de amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida, 320 mg/25 mg de valsartán/ hidroclorotiazida, 10 mg/320 mg de amlodipino/valsartán, o 25 mg/10 mg de hidroclorotiazida/amlodipino. Al inicio del ensayo a los pacientes se les asignaron dosis más bajas de su tratamiento de combinación y se titularon para recibir la dosis completa de tratamiento a partir de la semana 2.

En la semana 8, las reducciones medias de la presión arterial sistólica/diastólica fueron 39,7/24,7 mmHg with Dafiro HCT, 32,0/19,7 mmHg con valsartán/hidroclorotiazida, 33,5/21,5 mmHg con amlodipino/valsartán, y 31,5/19,5 mmHg con amlodipino/hidroclorotiazida. El tratamiento de combinación triple fue estadísticamente superior en la reducción de la presión arterial diastólica y sistólica a cada una de los tres tratamientos de combinación dual. Las reducciones con Dafiro HCT en la presión arterial sistólica/diastólica fueron 7,6/5,0 mmHg mayores que con valsartán/hidroclorotiazida, 6,2/3,3 mmHg mayores que con amlodipino/valsartán, y 8,2/5,3 mmHg mayores que con amlodipino/hidroclorotiazida. El efecto completo en la reducción de la presión arterial se alcanzó 2 semanas después de iniciar el tratamiento con la dosis máxima de Dafiro HCT. La proporción de pacientes que alcanzaron el control de la presión arterial (<140/90 mmHg) con Dafiro HCT fue estadísticamente mayor (71%) en comparación a cada una de los tres tratamientos de combinación dual (45-54%) (p<0,0001).

En un subgrupo de 283 pacientes en los que se realizó monitorización ambulatoria de la presión arterial, se observaron reducciones clínica y estadísticamente superiores de la presión arterial sistólica y diastólica en 24 horas con la combinación triple en comparación con valsartán/hidroclorotiazida, valsartán/amlodipino, e hidroclorotiazida/amlodipino.

Amlodipino

Mecanismo de acción

El componente amlodipino de Dafiro HCT inhibe la entrada transmembrana de los iones de calcio en el músculo cardíaco y liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, causando reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial.

Efectos farmacodinámicos

Los datos experimentales sugieren que amlodipino se une a los lugares de unión tanto dihidropiridínicos como los no dihidropiridínicos. Los procesos de contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. Estas reducciones de la presión arterial no se acompañan en el tratamiento crónico de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles de catecolamina plasmáticos.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como de edad avanzada.

En pacientes hipertensos con la función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino dieron lugar a un descenso de la resistencia vascular renal y a un aumento de la tasa de filtración glomerular y un flujo plasmático renal eficiente, sin modificar la tasa de filtración o la proteinuria.

Al igual que con otros antagonistas de los canales de calcio, las mediciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o marcha) en pacientes con la función ventricular normal tratados con amlodipino ha demostrado generalmente un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión diastólica final en el ventrículo izquierdo o el volumen. En estudios hemodinámicos, amlodipino no se ha asociado con un efecto inotrópico negativo cuando se administró en el rango de dosis terapéutico a animales intactos y en humanos, incluso cuando se administró conjuntamente con betabloqueantes en humanos.

Amlodipino no modifica la función del nódulo sinoauricular o la conducción auriculoventricular en animales intactos o humanos. En ensayos clínicos en los que amlodipino se administró en combinación con betabloqueantes a pacientes con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Se ha estudiado amlodipino en pacientes con angina estable crónica, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

Eficacia clínica y seguridad

Uso en pacientes con hipertensión

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de mortalidad-morbilidad denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* para comparar nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (antagonistas de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de la ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona a dosis de 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizaron un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años de edad o mayores y se siguieron durante una media de 4,9 años. Los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para enfermedad coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (>6 meses antes del reclutamiento) u otra enfermedad cardiovascular aterosclerosa documentada (tasa global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), lipoproteínas de alta densidad - colesterol <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%) o, hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada mediante un electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), hábito tabáquico (21,9%).

La variable primaria fue una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable primaria entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona: tasa de riesgo (TR) 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) p=0,65. Entre las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente de un compuesto combinado de la variable cardiovascular) fue significativamente mayor en el grupo con amlodipino en comparación con el grupo con clortalidona (10,2% frente a 7,7%, TR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipino y el tratamiento basado en clortalidona TR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartán

Mecanismo de acción

Valsartán es un antagonista del receptor de la angiotensina II potente y específico activo por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT₁, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

Eficacia clínica y seguridad

La administración de valsartán en pacientes con hipertensión da lugar a una disminución de la presión arterial sin afectar a la frecuencia cardiaca.

En la mayoría de pacientes, después de la administración de una dosis oral única, se inicia la actividad antihipertensiva hacia las 2 horas, y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza a las 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración. Cuando se administran dosis repetidas, la reducción máxima de la presión arterial a cualquier dosis suele alcanzarse en 2-4 semanas.

Hidroclorotiazida

Mecanismo de acción

El lugar de acción de los diuréticos tiazídicos es principalmente el túbulo contorneado distal renal. Se ha demostrado que en la corteza renal existe un receptor con una afinidad elevada que es el lugar de unión principal para la acción del diurético tiazídico y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. El mecanismo de acción de las tiazidas consiste en la inhibición del sistema de cotransporte Na⁺Cl⁻, tal vez compitiendo por el lugar del Cl⁻, por lo que se afectan los mecanismos de reabsorción de los electrolitos: de manera directa aumentando la excreción de sodio y de cloruro en una magnitud aproximadamente igual, e indirectamente, por esta acción diurética, reduciendo el volumen plasmático y con aumentos consecuentes de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona, la pérdida urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Cáncer de piel no-melanoma

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de hidroclorotiazida (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una odds ratio (OR) ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible

asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Dafiro HCT en los diferentes grupos de la población pediátrica en hipertensión arterial esencial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Otros: bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño a los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética (ver sección 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Linealidad

Amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida muestran una farmacocinética lineal.

Amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

Tras la administración oral de Dafiro HCT en adultos normales sanos, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida se alcanzan en 6-8 horas, 3 horas, y 2 horas, respectivamente. La velocidad y extensión de la absorción de amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida a partir de Dafiro HCT es la misma que cuando se administran como dosis individuales.

Amlodipino

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino se alcanzan a las 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se ha calculado entre el 64% y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios in vitro con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 97,5% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%) en el hígado a metabolitos inactivos.

Eliminación

La eliminación de amlodipino del plasma es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario se alcanzan después de la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excreta en la orina.

Valsartán

Absorción

Después de la administración oral de valsartán solo, las concentraciones plasmáticas máximas de valsartán se alcanzan a las 2-4 horas. La biodisponibilidad media absoluta es del 23%. Los alimentos disminuyen la exposición (medida como AUC) a valsartán en aproximadamente un 40% y la concentración plasmática máxima (C_{max}) en aproximadamente un 50%, a pesar de que desde unas 8 h después de la dosificación las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares para los grupos que han tomado alimento y los que están en ayunas. No obstante, la reducción del AUC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por ello valsartán puede administrarse tanto con o sin alimentos.

Distribución

El volumen de distribución de valsartán en el estado estacionario tras una administración intravenosa es aproximadamente 17 litros, lo que indica que valsartán no se distribuye extensamente en los tejidos. Valsartán se une en una elevada proporción a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

Biotransformación

Valsartán no se transforma extensamente ya que sólo se recupera en forma de metabolitos aproximadamente un 20% de la dosis. Se ha identificado en el plasma un hidroximetabolito a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

Valsartán muestra una cinética de eliminación multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h y $t_{1/2\beta}$ aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina primariamente por las heces (aproximadamente un 83% de la dosis) y por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis), principalmente como fármaco inalterado. Después de una administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es aproximadamente de 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente un 30% del aclaramiento total). La semivida de valsartán es de 6 horas

Hidroclorotiazida

Absorción

La absorción de la hidroclorotiazida es rápida (t_{\max} de aprox. 2 horas) después de una dosis oral. El aumento de la AUC media es lineal y proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico.

El efecto de la comida sobre la absorción de hidroclorotiazida, si lo hay, tiene poca importancia clínica. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de la hidroclorotiazida es del 70%.

Distribución

El volumen aparente de distribución es de 4-8 l/kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos en aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación

Hidroclorotiazida se elimina predominantemente como compuesto inalterado.

Eliminación

La hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No hay cambios en la cinética de hidroclorotiazida con la administración repetida, y la acumulación es mínima cuando se administra una vez al día. Más del 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado con la orina. El aclaramiento renal consta de filtración pasiva y de secreción activa en el túbulo renal.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y en la semivida de eliminación. El AUC sistémico medio de valsartán es superior en un 70% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los jóvenes, por ello se requiere precaución al aumentar la dosis.

La exposición sistémica a valsartán es ligeramente más elevada en personas de edad avanzada en comparación con los jóvenes, pero no ha demostrado tener ninguna significancia clínica.

Los limitados resultados de que se dispone sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en personas de edad avanzada tanto sanas como hipertensas, cuando se compara con voluntarios sanos jóvenes.

Dado que los tres componentes son igualmente bien tolerados en pacientes jóvenes y de edad avanzada, se recomiendan regímenes posológicos normales (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por una insuficiencia renal. Como se espera de un compuesto cuyo aclaramiento renal es solamente del 30% del aclaramiento plasmático total, no se ha observado ninguna correlación entre la función renal y la exposición sistémica a valsartán.

Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada pueden recibir la dosis de inicio habitual (ver secciones 4.2 y 4.4).

En presencia de una insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas promedio y los valores del AUC de hidroclorotiazida aumentan y la tasa de excreción de orina se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, se ha observado un aumento de 3 veces del AUC de hidroclorotiazida. En pacientes con insuficiencia renal grave se ha observado un aumento de 8 veces del AUC. Dafirol HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, anuria o sometidos a diálisis (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. Los pacientes con deterioro de la función hepática presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en un aumento de aproximadamente un 40-60% del AUC. En promedio, la exposición a valsartán en pacientes con enfermedad hepática crónica de leve a moderada (medida mediante los valores de AUC) es el doble que la hallada en voluntarios sanos (comparados por edad, sexo y peso). Debido al componente valsartán, Dafirol HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.2 y 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Amlodipino/Valsartán/Hidroclorotiazida

En distintos estudios de seguridad preclínicos realizados en varias especies animales con amlodipino, valsartán, hidroclorotiazida, valsartán/hidroclorotiazida, amlodipino/valsartán y amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida (Dafirol HCT), no hubo evidencia de toxicidad sistémica o en los órganos diana que afectase de forma adversa el desarrollo de Dafirol HCT para uso clínico en humanos.

En ratas se realizaron estudios de seguridad preclínica de hasta 13 semanas de duración con amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida. La combinación dio lugar a una esperada reducción de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, y reticulocitos), aumento en las concentraciones de urea en suero, aumento de las concentraciones de potasio en suero, hiperplasia juxtaglomerular (JG) del riñón y erosiones focales en estómago glandular en ratas. Todos estos cambios fueron reversibles tras 4-semanas del periodo de recuperación y se consideró que eran efectos farmacológicos exagerados.

La combinación amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida no se ensayó para genotoxicidad o carcinogénesis ya que no hubo evidencia de ninguna interacción entre estas sustancias, que están comercializadas desde hace mucho tiempo. Sin embargo, amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida han sido ensayados de forma individual para genotoxicidad y carcinogénesis con resultados negativos.

Amlodipino

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25, and 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso

Valsartán

Los datos no clínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, no revelan ningún riesgo específico para el hombre.

En ratas, a dosis maternas tóxicas (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y durante la lactancia provocaron menor supervivencia, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo (desprendimiento del pabellón auditivo y apertura del canal auditivo) de la descendencia (ver sección 4.6). Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En estudios no clínicos de seguridad, dosis elevadas de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso) causaron en ratas una disminución de los parámetros hematológicos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) e indicios de cambios en la hemodinámica renal (ligero aumento del nitrógeno uréico en sangre e hiperplasia tubular renal y basofilia en los machos). Estas dosis en ratas (200 a 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en el hombre sobre la base de mg/m² (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En titís, a dosis comparables, los cambios fueron semejantes aunque más graves, particularmente en el riñón, donde evolucionaron a nefropatía incluyendo un aumento del nitrógeno uréico en sangre y de la creatinina.

También se observó en ambas especies, una hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales. Se consideró que estos cambios eran debidos al efecto farmacológico de valsartán, que produce una hipotensión prolongada, especialmente en titís. A las dosis terapéuticas de valsartán en humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000
Talco

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa
Macrogol 4000
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Amarillo óxido de hierro (E172)
Rojo óxido de hierro (E172)

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa
Macrogol 4000
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Amarillo óxido de hierro (E172)

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa
Macrogol 4000
Talco
Amarillo óxido de hierro (E172)

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa
Macrogol 4000
Talco
Amarillo óxido de hierro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters PVC/PVD. Un blister contiene 7, 10 o 14 comprimidos recubiertos con película.
Tamaños de envase: 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 comprimidos recubiertos con película.
Envases múltiples de 280 comprimidos, con 20 cajas, cada una con 14 comprimidos.

Blisters unidos perforados para uso hospitalario PVC/PVDC:
Tamaños de envase: 56, 98 o 280 comprimidos recubiertos con película
Envases múltiples de 280 comprimidos, con 4 cajas, cada una con 70 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/09/574/001-012

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/09/574/013-024

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/09/574/025-036

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/09/574/037-048

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/09/574/049-060

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 4 noviembre 2009

Fecha de la última renovación: 4 julio 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Condiciones para la autorización de comercialización	Fecha límite																																				
El TAC debe asegurarse de que se revisan los procesos de fabricación de los principios activos utilizados en sus medicamentos en cuanto al posible riesgo de formación de N-nitrosaminas y de que se modifican en la medida necesaria para minimizar todo lo posible la contaminación por nitrosaminas.	En los 2 años siguientes a la decisión de la Comisión																																				
Para todas las N-nitrosaminas, el TAC debe garantizar la existencia de una estrategia de control en los lotes de principio activo utilizados en sus medicamentos.	En el momento de la decisión de la Comisión																																				
<p>En cuanto a la N-nitrosodimetilamina (NDMA) y la N-nitrosodietilamina (NDEA), el TAC debe introducir las siguientes especificaciones del principio activo:</p> <p>1) Los límites para la NDMA y la NDEA que se describen a continuación deben aplicarse durante un periodo de transición de 2 años:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Principio activo*</th> <th>Dosis diaria máxima (mg)</th> <th>NDEA Límite en ng/día</th> <th>NDEA Límite en ppm en el principio activo</th> <th>NDMA Límite en ng/día</th> <th>NDMA Límite en ppm en el principio activo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartán</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartán</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartán</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartán</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Candesartán</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>* Estos límites no son aplicables a los lotes en los que se haya identificado simultáneamente más de una de las N-nitrosaminas anteriores; estos lotes deben rechazarse.</i></p> <p>2) Después del periodo de transición de 2 años, debe aplicarse un límite máximo de 0,03 ppm para la NDMA y la NDEA.</p>	Principio activo*	Dosis diaria máxima (mg)	NDEA Límite en ng/día	NDEA Límite en ppm en el principio activo	NDMA Límite en ng/día	NDMA Límite en ppm en el principio activo	Valsartán	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartán	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartán	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartán	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Candesartán	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>En el momento de la decisión de la Comisión</p> <p>En los 2 años siguientes a la decisión de la Comisión</p>
Principio activo*	Dosis diaria máxima (mg)	NDEA Límite en ng/día	NDEA Límite en ppm en el principio activo	NDMA Límite en ng/día	NDMA Límite en ppm en el principio activo																																
Valsartán	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartán	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartán	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartán	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Candesartán	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
280 comprimidos recubiertos con película
56 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
98 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
280 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/001	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/002	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/003	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/004	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/005	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/006	98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/007	280 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/008	56 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/09/574/009	98 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/09/574/010	280 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubierto con película

14 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

70x1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/012	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 20 cajas de 14 comprimidos)
EU/1/09/574/011	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 4 cajas de 70 comprimidos) (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYE BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (20 cajas de 14) comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple: 280 (4 cajas de 70x1) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/012	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 20 cajas de 14 comprimidos)
EU/1/09/574/011	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 4 cajas de 70 comprimidos) (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
280 comprimidos recubiertos con película
56 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
98 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
280 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/013	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/014	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/015	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/016	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/017	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/018	98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/019	280 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/020	56 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/09/574/021	98 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/09/574/022	280 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

70x1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/024	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 20 cajas de 14 comprimidos)
EU/1/09/574/023	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 4 cajas de 70 comprimidos) (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYE BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (20 cajas de 14) comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple: 280 (4 cajas de 70x1) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/024	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 20 cajas de 14 comprimidos)
EU/1/09/574/023	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 4 cajas de 70 comprimidos) (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
280 comprimidos recubiertos con película
56 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
98 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
280 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/025	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/026	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/027	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/028	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/029	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/030	98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/031	280 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/032	56 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/09/574/033	98 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/09/574/034	280 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple: No vender por separado.

70x1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/036	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 20 cajas de 14 comprimidos)
EU/1/09/574/035	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 4 cajas de 70 comprimidos) (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYE BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (20 cajas de 14) comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple: 280 (4 cajas de 70x1) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/036	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 20 cajas de 14 comprimidos)
EU/1/09/574/035	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 4 cajas de 70 comprimidos) (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
280 comprimidos recubiertos con película
56 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
98 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
280 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/037	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/038	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/039	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/040	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/041	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/042	98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/043	280 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/044	56 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/09/574/045	98 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/09/574/046	280 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

70x1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/048	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 20 cajas de 14 comprimidos)
EU/1/09/574/047	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 4 cajas de 70 comprimidos) (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYE BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (20 cajas de 14) comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple: 280 (4 cajas de 70x1) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/048	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 20 cajas de 14 comprimidos)
EU/1/09/574/047	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 4 cajas de 70 comprimidos) (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA ENVASE UNITARIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
56 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película
280 comprimidos recubiertos con película
56 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
98 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
280 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/049	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/050	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/051	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/052	56 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/053	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/054	98 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/055	280 comprimidos recubiertos con película
EU/1/09/574/056	56 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/09/574/057	98 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)
EU/1/09/574/058	280 x 1 comprimido recubierto con película (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA PARA ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

14 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple: No vender por separado.

70x1 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple. No vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/060	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 20 cajas de 14 comprimidos)
EU/1/09/574/059	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 4 cajas de 70 comprimidos) (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYE BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 320 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple: 280 (20 cajas de 14) comprimidos recubiertos con película.

Envase múltiple: 280 (4 cajas de 70x1) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/574/060	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 20 cajas de 14 comprimidos)
EU/1/09/574/059	280 comprimidos recubiertos con película (envase múltiple, 4 cajas de 70 comprimidos) (unidosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película
amlodipino/valsartán/hidroclorotiazida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es Dafiro HCT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dafiro HCT
3. Cómo tomar Dafiro HCT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dafiro HCT
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dafiro HCT y para qué se utiliza

Dafiro HCT comprimidos contiene tres sustancias llamadas amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida. Todas estas sustancias ayudan a controlar la presión arterial elevada.

- Amlodipino pertenece a un grupo de sustancias llamadas «antagonistas de los canales del calcio». Amlodipino evita que el calcio penetre en la pared del vaso sanguíneo, lo que evita el estrechamiento de los vasos sanguíneos.
- Valsartán pertenece a un grupo de sustancias llamadas «antagonistas del receptor de la angiotensina II». La angiotensina II es producida por el cuerpo y hace que los vasos sanguíneos se estrechen, elevando por tanto la presión arterial. Valsartán actúa bloqueando el efecto de la angiotensina II.
- Hidroclorotiazida pertenece a un grupo de sustancias conocidas como «diuréticos tiazídicos». Hidroclorotiazida aumenta la producción de orina, lo que también disminuye la presión arterial.

Como resultado de los tres mecanismos, los vasos sanguíneos se relajan y la presión arterial disminuye.

Dafiro HCT se utiliza para tratar la presión arterial elevada en pacientes adultos cuya presión arterial ya está controlada mientras están tomando amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida y que pueden beneficiarse de tomar un comprimido que contenga las tres sustancias.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dafiro HCT

No tome Dafiro HCT

- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, se recomienda evitar tomar Dafiro HCT también al inicio de su embarazo - ver sección Embarazo).
- si es alérgico al amlodipino o a cualquier otro antagonista de los canales del calcio, valsartán, hidroclorotiazida, medicamentos derivados de las sulfonamidas (medicamentos utilizados para tratar las infecciones de pecho o de orina), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
Si cree que puede ser alérgico, no tome Dafiro HCT e informe a su médico.
- si tiene una enfermedad del hígado, destrucción de los pequeños conductos biliares de dentro del hígado (cirrosis biliar) que da lugar a la acumulación de bilis en el hígado (colestasis).
- si tiene problemas de riñón **graves** o si está sometido a diálisis.
- si no puede orinar (anuria).
- si los niveles de potasio o sodio en sangre son demasiado bajos a pesar del tratamiento para aumentar los niveles de potasio o sodio en sangre.
- si los niveles de calcio en sangre son demasiado altos a pesar del tratamiento para reducir los niveles de calcio en sangre.
- si tiene gota (cristales de ácido úrico en las articulaciones).
- si tiene una disminución grave de la presión arterial (hipotensión).
- si tiene un estrechamiento de la válvula de la aorta (estenosis aórtica) o shock cardiogénico (una situación en la que su corazón no puede suministrar suficiente sangre al cuerpo).
- si padece insuficiencia cardíaca tras un ataque al corazón.
- si tiene diabetes o insuficiencia renal y se lo está tratando con un medicamento para reducir la presión arterial que contiene aliskireno.

No tome Dafiro HCT e informe a su médico si le afecta alguno de los casos anteriores.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Dafiro HCT

- si tiene niveles bajos de potasio o magnesio en sangre (con o sin síntomas tales como debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo anormal del corazón).
- si tiene un nivel bajo de sodio en sangre (con o sin síntomas tales como cansancio, confusión, contracciones musculares, convulsiones).
- si tiene un nivel alto de calcio en sangre (con o sin síntomas tales como náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de estómago, orinar con frecuencia, sed, contracciones musculares y debilidad muscular).
- si tiene problemas de riñón, se ha sometido a un transplante de riñón o si le han informado que sufre un estrechamiento de las arterias del riñón.
- si tiene problemas de hígado.
- si tiene o ha tenido una insuficiencia cardíaca o una enfermedad coronaria, en particular si le han recetado la dosis máxima de Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- si ha tenido un ataque al corazón. Siga las instrucciones de su médico para iniciar cuidadosamente la dosificación. Su médico también puede comprobar su función renal.
- si su médico le ha informado de que sufre un estrechamiento de las válvulas del corazón (lo que se llama «estenosis aórtica o mitral») o de que el grosor de su músculo cardíaco ha aumentado de forma anormal (lo que se llama «cardiomiopatía hipertrófica obstructiva»).
- si sufre aldosteronismo. Una enfermedad en la que las glándulas adrenales producen demasiada hormona aldosterona. En este caso, no se recomienda el uso de Dafiro HCT.
- si sufre una enfermedad llamada lupus eritematoso sistémico (también conocida como «lupus» o «LES»).
- si tiene diabetes (nivel alto de azúcar en sangre).
- si tiene niveles altos de colesterol o triglicéridos en sangre.
- si experimenta reacciones cutáneas como erupción tras la exposición al sol.

- si ha sufrido una reacción alérgica a otros medicamentos para la presión arterial elevada o diuréticos, especialmente si sufre asma y alergias.
- si ha estado enfermo (con vómitos o diarrea).
- si ha experimentado hinchazón, en particular en la cara y la garganta, mientras tomaba otros medicamentos (incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). Si tiene estos síntomas, deje de tomar Dafiro HCT y contacte inmediatamente con su médico. Nunca debe volver a tomar Dafiro HCT.
- si experimenta mareo y/o desmayos durante el tratamiento con Dafiro HCT, informe a su médico lo antes posible.
- si experimenta una disminución de la visión o dolor en el ojo. Éstos pueden ser síntomas de un aumento de la presión ocular y pueden aparecer en cuestión de horas a una semana de la administración de Dafiro HCT. Si no se trata, esto puede producir un deterioro permanente de la visión.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la hipertensión (presión arterial alta):
 - un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - aliskireno.
- si ha tenido cáncer de piel o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. El tratamiento con hidroclorotiazida, en particular su uso a largo plazo a dosis altas, puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma). Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV mientras esté tomando Dafiro HCT.

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos (por ejemplo, potasio) en la sangre a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Dafiro HCT”.

Informe a su médico si le afecta alguno de los casos mencionados.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Dafiro HCT en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada (65 años y mayores)

Dafiro HCT puede utilizarse en personas de 65 años y mayores a la misma dosis que la utilizada en otros adultos y del mismo modo que ya habrán tomado las tres sustancias llamadas amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida. Debe controlarse periódicamente la presión arterial de los pacientes de edad avanzada, en particular aquellos que tomen la dosis máxima de Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg).

Uso de Dafiro HCT con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Puede que su médico deba modificar su dosis y/ o tomar otras precauciones. En algunos casos puede tener que dejar de tomar uno de los medicamentos. Esto es especialmente importante si está utilizando alguno de los medicamentos que se listan a continuación:

No tomar junto con:

- litio (un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de depresión);
- medicamentos o sustancias que puedan aumentar la cantidad de potasio en sangre. Estos incluyen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, medicamentos ahorradores de potasio y heparina;
- un IECA o aliskireno (ver también la información bajo los encabezados “No tome Dafiro HCT” y “Advertencias y precauciones”).

Deben utilizarse con precaución con:

- alcohol, pastillas para dormir y anestésicos (medicamentos para los pacientes que van a ser sometidos a una operación y otros procesos);
- amantadina (tratamiento para el Parkinson, también utilizado para tratar o prevenir ciertas enfermedades producidas por virus);
- medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar diferentes trastornos como retortijones gastrointestinales, espasmos de la vejiga urinaria, asma, mareo causado por movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda en la anestesia);
- medicamentos anticonvulsivantes y estabilizadores del estado de ánimo utilizados para tratar la epilepsia y el trastorno bipolar (p.ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona);
- colestiramina, colestipol u otras resinas (sustancias utilizadas principalmente para tratar niveles altos de lípidos en sangre);
- simvastatina (un medicamento utilizado para el control de los niveles altos de colesterol);
- ciclosporina (un medicamento usado en transplantes para evitar el rechazo de órganos o para otras condiciones, p. ej. artritis reumatoide o dermatitis atópica);
- medicamentos citotóxicos (utilizados para tratar el cáncer), tales como metotrexato o ciclofosfamida;
- digoxina u otros glucósidos digitálicos (medicamentos utilizados para tratar problemas de corazón);
- verapamilo, diltiazem (medicamentos para el corazón);
- medios de contraste yodados (agentes utilizados en exploraciones por la imagen);
- medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos orales como la metformina o insulinas);
- medicamentos para tratar la gota, tales como alopurinol;
- medicamentos que pueden aumentar los niveles de azúcar en sangre (betabloqueantes, diazóxido);
- medicamentos que pueden inducir «*torsades de pointes*» (latido irregular del corazón), tales como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar los problemas del corazón) y algunos antipsicóticos;
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de sodio en sangre, tales como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos;
- medicamentos que pueden reducir la cantidad de potasio en sangre, tales como diuréticos (medicamentos para orinar), corticosteroides, laxantes, anfotericina o penicilina G;
- medicamentos para aumentar la presión arterial tales como adrenalina o noradrenalina;
- medicamentos utilizados para el VIH/SIDA (p. ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas (p. ej. ketoconazol, itraconazol);
- medicamentos utilizados para una inflamación y ulceración del esófago (carbenoxolona);
- medicamentos utilizados para aliviar el dolor o inflamación, especialmente medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores de la COX-2);
- relajantes musculares (medicamentos para relajar los músculos que se utilizan durante las operaciones);
- nitroglicerina y otros nitratos, u otras sustancias llamadas «vasodilatadores»;
- otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada, incluyendo metildopa;
- rifampicina (utilizada, por ejemplo, para tratar la tuberculosis), eritromicina, claritromicina (antibióticos);
- hierba de San Juan;
- dantroleno (en perfusión para las anomalías graves de la temperatura corporal);
- vitamina D y sales de calcio.

Toma de Dafiro HCT con alimentos, bebidas y alcohol

Las personas a las que se ha recetado Dafiro HCT no deben consumir pomelo ni zumo de pomelo. Ello se debe a que el pomelo y el zumo de pomelo pueden dar lugar a un aumento en los niveles en sangre del principio activo amlodipino, que puede causar un aumento imprevisible en los efectos reductores de Dafiro HCT sobre la presión arterial. Consulte a su médico antes de beber alcohol. El alcohol puede disminuir mucho su presión arterial y/o aumentar la posibilidad de mareo o desmayo.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar Dafiro HCT antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento antihipertensivo en su lugar. No se recomienda utilizar Dafiro HCT al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia. Se ha demostrado que amlodipino pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. No se recomienda administrar Dafiro HCT a mujeres durante este periodo. Su médico puede decidir administrar un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Como con otros medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada, puede que este medicamento le haga sentir mareado, somnoliento, con náuseas o tener dolor de cabeza. Si experimenta estos síntomas, no conduzca o utilice herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar Dafiro HCT

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Ello le ayudará a obtener los mejores resultados y disminuir el riesgo de efectos adversos.

La dosis normal de Dafiro HCT es **un comprimido** al día.

- Es mejor tomar el comprimido a la misma hora cada día. El mejor momento es por la mañana.
- Trague el comprimido entero con un vaso de agua.
- Puede tomar Dafiro HCT con o sin alimentos. No tomar Dafiro HCT con pomelo o zumo de pomelo.

Dependiendo de su respuesta al tratamiento, su médico puede sugerir una dosis mayor o menor.

No supere la dosis prescrita.

Si toma más Dafiro HCT del que debe

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Dafiro HCT, consulte inmediatamente con su médico. Puede que necesite atención médica.

Si olvidó tomar Dafirol HCT

Si olvida tomar una dosis de este medicamento, tómela en cuanto se acuerde y después tome la siguiente dosis a la hora habitual. Si casi es la hora de la siguiente dosis, solamente debe tomar el siguiente comprimido a la hora habitual. **No** tome una dosis doble (dos comprimidos a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Dafirol HCT

La interrupción de su tratamiento con Dafirol HCT puede causar que su enfermedad empeore. No deje de tomar el medicamento a no ser que su médico se lo diga.

Tome siempre este medicamento, incluso si se siente bien

Las personas hipertensas a menudo no notan ningún síntoma de su problema. Muchas se encuentran bien. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico para obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Mantenga las visitas con su médico aunque se encuentre bien.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Como para cualquier combinación que contenga tres principios activos, no pueden excluirse los efectos adversos asociados a cada componente individual. Los efectos adversos observados con Dafirol HCT o uno de sus tres principios activos (amlodipino, valsartán e hidroclorotiazida) aparecen a continuación y pueden ocurrir con el uso de Dafirol HCT.

Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren atención médica inmediata. Consulte inmediatamente a su médico si tras tomar este medicamento experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- mareos
- presión arterial baja (sensación de desfallecimiento, mareo, pérdida repentina de conciencia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- disminución de la producción de orina (función del riñón reducida)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- hemorragias espontáneas
- latido del corazón irregular
- trastorno del hígado

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes):

- silbidos repentinos al respirar (sibilancias repentinas), dolor en el pecho, falta de aliento o dificultad al respirar
- hinchazón de los párpados, cara o labios
- hinchazón de la lengua y la garganta que causa gran dificultad para respirar
- reacciones graves de la piel que incluyen erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de la piel por todo el cuerpo, picor importante, formación de ampollas, descamación e inflamación de la piel, inflamación de las membranas mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) u otras reacciones alérgicas
- ataque al corazón

- inflamación del páncreas que puede causar dolor abdominal grave y dolor de espalda acompañado de gran sensación de malestar
- debilidad, hematomas, fiebre e infecciones frecuentes
- rigidez

Otros efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- nivel bajo de potasio en sangre
- aumento de los lípidos en sangre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- somnolencia
- palpitaciones (sentir los latidos del corazón)
- sofocos
- hinchazón de los tobillos (edema)
- dolor abdominal
- molestias de estómago después de comer
- cansancio
- dolor de cabeza
- micción frecuente
- nivel alto de ácido úrico en sangre
- nivel bajo de magnesio en sangre
- nivel bajo de sodio en sangre
- mareo, mareo al ponerse de pie
- disminución del apetito
- náuseas y vómitos
- erupción con picor y otros tipos de erupción
- incapacidad para alcanzar o mantener una erección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- latido cardíaco rápido
- sensación de todo gira alrededor
- trastorno de la visión
- molestias de estómago
- dolor de pecho
- aumento del nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico en sangre
- nivel alto de calcio, lípidos o sodio en la sangre
- disminución del potasio en sangre
- mal aliento
- diarrea
- boca seca
- aumento de peso
- pérdida de apetito
- sentido del gusto alterado
- dolor de espalda
- hinchazón de las articulaciones
- calambres /debilidad/dolor en los músculos
- dolor en las extremidades
- incapacidad para mantenerse de pie o caminar de forma normal
- debilidad
- coordinación anormal
- mareo al levantarse o tras hacer ejercicio
- falta de energía
- alteraciones del sueño
- hormigueo o entumecimiento

- neuropatía
- pérdida de conciencia súbita y transitoria
- presión arterial baja al ponerse de pie
- tos
- falta de aliento
- irritación de garganta
- sudoración excesiva
- picor
- hinchazón, enrojecimiento y dolor a lo largo de una vena
- enrojecimiento de la piel
- temblor
- cambios de humor
- ansiedad
- depresión
- somnolencia
- alteraciones del gusto
- desmayos
- pérdida de sensación de dolor
- alteraciones visuales
- deterioro visual
- zumbidos en los oídos
- estornudos/secreción nasal causada por la inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis)
- alteración de los hábitos intestinales
- indigestión
- caída del cabello
- picor en la piel
- decoloración de la piel
- trastorno de la micción
- aumento de la necesidad de orinar durante la noche
- aumento del número de veces de orinar
- incomodidad o aumento de las mamas en los hombres
- dolor
- sensación de malestar
- pérdida de peso

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- nivel bajo de plaquetas en sangre (algunas veces con sangrado o hematoma debajo de la piel)
- azúcar en la orina
- nivel alto de azúcar en sangre
- empeoramiento del estado metabólico diabético
- malestar abdominal
- estreñimiento
- alteraciones del hígado que puede presentarse junto con piel y ojos de color amarillo, o coloración oscura de la orina (anemia hemolítica)
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- manchas purpúreas en la piel
- alteraciones del riñón
- confusión

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- disminución del número de células blancas de la sangre
- disminución de plaquetas de la sangre que puede provocar hematomas inusuales o sangrado fácil (daño de los glóbulos rojos)
- inflamación de las encías
- hinchazón abdominal (gastritis)
- inflamación del hígado (hepatitis)

- coloración amarillenta de la piel (ictericia)
- aumento de enzimas hepáticas que pueden tener un efecto en algunas pruebas médicas
- aumento de la tensión muscular
- inflamación de los vasos sanguíneos a menudo con erupciones en la piel
- sensibilidad a la luz
- trastornos combinando rigidez, temblor y/o trastornos del movimiento
- fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, mayor frecuencia de infecciones (nivel bajo o muy bajo de glóbulos blancos)
- piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (anemia hemolítica, disminución anormal por rotura de los glóbulos rojos tanto en los vasos sanguíneos como en otras partes del cuerpo)
- confusión, cansancio, contracciones y espasmos musculares, respiración rápida (alcalosis hipoclorémica)
- dolor intenso en la parte superior del estómago (inflamación del páncreas)
- dificultad al respirar con fiebre, tos, sibilancia, falta de aliento (distrés respiratorio, edema pulmonar, neumonitis)
- erupción facial, dolor en las articulaciones, alteración muscular, fiebre (lupus eritematoso)
- inflamación de los vasos sanguíneos con síntomas tales como erupción, manchas rojo-purpúreas, fiebre (vasculitis)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrolisis epidérmica tóxica)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- alteración de los resultados analíticos de la función del riñón en sangre, aumento del potasio en la sangre, número bajo de glóbulos rojos de la sangre
- recuento anormal de glóbulos rojos
- nivel bajo de cierto tipo de glóbulos blancos y de las plaquetas en sangre
- aumento de la creatinina en sangre
- prueba de la función hepática anormal
- importante disminución de la producción de orina
- inflamación de los vasos sanguíneos
- debilidad, moretones e infecciones frecuentes (anemia aplásica)
- disminución de la visión o dolor en los ojos debido a una alta presión ocular (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo cerrado)
- falta de aliento
- grave disminución de la producción de orina (posibles signos de alteración renal o insuficiencia renal)
- enfermedad grave de la piel que causa erupción, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (eritema multiforme)
- espasmo muscular
- fiebre (pirexia)
- enfermedad cutánea ampollosa (signo de una enfermedad llamada dermatitis bullosa)
- cáncer de piel y labios (cáncer de piel no-melanoma)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dafiro HCT

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y blíster (después de CAD/EXP). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice Dafiro HCT si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dafiro HCT

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Los principios activos de Dafiro HCT son amlodipino (como amlodipino besilato), valsartán e hidroclorotiazida. Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Los demás componentes son celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

Los principios activos de Dafiro HCT son amlodipino (como amlodipino besilato), valsartán e hidroclorotiazida. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán, y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Los demás componentes son celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio; hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), amarillo óxido de hierro (E172), rojo óxido de hierro (E172).

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Los principios activos de Dafiro HCT son amlodipino (como amlodipino besilato), valsartán e hidroclorotiazida. Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

Los demás componentes son celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio (E171), amarillo óxido de hierro (E172).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Los principios activos de Dafiro HCT son amlodipino (como amlodipino besilato), valsartán e hidroclorotiazida. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 160 mg de valsartán, y 25 mg de hidroclorotiazida.

Los demás componentes son celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, amarillo óxido de hierro (E172).

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película

Los principios activos de Dafiro HCT son amlodipino (como amlodipino besilato), valsartán e hidroclorotiazida. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato), 320 mg de valsartán, y 25 mg de hidroclorotiazida.

Los demás componentes son celulosa microcristalina; crospovidona; sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 4000, talco, amarillo óxido de hierro (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color blanco, con «NVR» en una cara y «VCL» en la otra cara.

Los comprimidos de Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color amarillo pálido, con «NVR» en una cara y «VDL» en la otra cara.

Los comprimidos de Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color amarillo, con «NVR» en una cara y «VEL» en la otra cara.

Los comprimidos de Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color amarillo marrón, con «NVR» en una cara y «VHL» en la otra cara.

Los comprimidos de Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película son ovalados, de color amarillo marrón, con «NVR» en una cara y «VFL» en la otra cara.

Dafiro HCT se halla disponible en envases que contienen 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 comprimidos recubiertos con película, en envases múltiples con 280 comprimidos (con 4 cajas, cada una con 70 comprimidos, o 20 cajas, cada una con 14 comprimidos), y en envases clínicos con 56, 98 o 280 comprimidos en blister de dosis perforada. Puede que no estén comercializados en su país todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Apontis Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 2173 48 4949

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>