

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (*amlodipinum*) (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani (*valsartanum*) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (*hydrochlorothiazidum*).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (*amlodipinum*) (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani (*valsartanum*) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (*hydrochlorothiazidum*).

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (*amlodipinum*) (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani (*valsartanum*) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (*hydrochlorothiazidum*).

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (*amlodipinum*) (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani (*valsartanum*) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (*hydrochlorothiazidum*).

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (*amlodipinum*) (amlodipiinbesülaadina), 320 mg valsartaani (*valsartanum*) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (*hydrochlorothiazidum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged, ovaalsed, kaldu servaga kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud „NVR“ ja teisele „VCL“.

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollased, ovaalsed, kaldu servaga kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud „NVR“ ja teisele „VDL“.

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, ovaalsed, kaldu servaga kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud „NVR“ ja teisele „VEL“.

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunikaskollased, ovaalsed, kaldu servaga kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud „NVR“ ja teisele „VHL“.

#### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunikaskollased, ovaalsed, kaldu servaga kaksikkumerad tabletid, mille ühele poolele on pressitud „NVR“ ja teisele „VFL“.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Essentsiaalse hüpertensiooni asendusravi täiskasvanud patsientidel, kelle vererõhk on adekvaatse kontrolli all, kasutades kombinatsioonravi amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga (HCT), mida võetakse kas kolme eraldi preparaadina või kahte toimeainet sisaldava preparaadi ja ühte toimeainet sisaldava preparaadina.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

#### Annustamine

Dafiro HCT soovitatav annus on üks tablett ööpäevas, eelistatult hommikul võetuna.

Enne Dafiro HCT'le üleminekut peaks patsientide seisund olema samaaegselt võetavate üksikute komponentide püsivate annustega kontrolli all. Üleminekul peaks Dafiro HCT annus põhinema kombinatsiooni üksikute komponentide annustel.

Dafiro HCT maksimaalne soovitatav annus on 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Hüdroklorotiasidi sisalduse tõttu on Dafiro HCT kasutamine vastunäidustatud anuuriaga patsientidel (vt lõik 4.3) ja raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus, *glomerular filtration rate* (GFR)<30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Maksakahjustus*

Valsartaani sisalduse tõttu on Dafiro HCT vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei sobi Dafiro HCT sellele patsientide rühmale (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole amlodipiini annustamissoovitusi kehtestatud. Viies sobivaid hüpertensiivseid maksakahjustusega patsiente (vt lõik 4.1) üle Dafiro HCT-ravile, tuleb kasutada kombinatsioonravis amlodipiini minimaalset saadaolevat annust.

### *Südamepuudulikkus ja koronaartõbi*

Dafiro HCT, iseäranis maksimaalses annuses, kasutamise kogemus südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientidel on piiratud. Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Dafiro HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Eakad (65-aastased või vanemad)*

Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, iseäranis Dafiro HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg. Viies sobivaid hüpertensiooniga eakaid patsiente (vt lõik 4.1) üle Dafiro HCT-ravile, tuleb kasutada kombinatsioonravis amlodipiini minimaalset saadaolevat annust.

### *Lapsed*

Puudub Dafiro HCT asjakohane kasutus lastel (alla 18-aastastel patsientidel) essentsiaalse hüpertensiooni näidustusel.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Dafiro HCT tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Tablette tuleb neelata tervelt koos veega iga päev ühel ja samal ajal, eelistatult hommikul.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidi derivaatide, dihüdropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Maksakahjustus, biliaarne tsirroos või kolestaas.
- Raske neerukahjustus (glomerulaarse filtratsiooni määr  $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anuuria ja dialüüsipatsiendid.
- Dafiro HCT samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.
- Raske hüpertensioon.
- Šokk (kaasa arvatud kardiogeenne šokk).
- Vasaku vatsakese väljavoolutrakti ahenemine (nt hüpertoofiline obstruktiivne kardiomiopaatia ja raskekujuline aordi stenoos).
- Ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

##### Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Ülemäärast vererõhu langust (sh ortostaatilist hüpotensiooni) täheldati 1,7% patsientidest, kes said Dafiro HCT'd maksimaalses annuses (10 mg/320 mg/25 mg), võrreldes 1,8%-ga valsartaani/hüdroklorotiasiidi (320 mg/25 mg), 0,4%-ga amlodipiini/valsartaani (10 mg/320 mg) ja 0,2%-ga hüdroklorotiasiidi/amlodipiini (25 mg/10 mg) saanud patsientidel kontrollitud uuringus mõõduka kuni raske komplitseerumata hüpertensiooniga patsientidel.

Naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahuga, näiteks suurtes annustes diureetikume saavatel patsientidel võib pärast Dafiro HCT-ravi alustamist tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Dafiro HCT'd tohib kasutada alles pärast olemasoleva naatriumivaeguse ja/või vähenenud vedelikumahu korrigeerimist.

Kui Dafiro HCT kasutamise ajal tekib ülemäärane vererõhu langus, tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja vajadusel manustada veeni füsioloogilist lahust. Ravi võib pärast vererõhu stabiliseerimist jätkata.

##### Seerumi elektrolüütide sisalduse muutused

###### Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

Dafiro HCT kontrollitud uuringus 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi vastupidised toimed seerumi kaaliumsisaldusele ligikaudu tasakaalustasid teineteist paljudel patsientidel. Teistel patsientidel võib olla ülekaalus üks või teine toime. Regulaarsete intervallide järel tuleb määrata seerumi elektrolüütide sisaldust, et avastada võimalikud elektrolüütide tasakaalu häired.

Võimalike elektrolüütide tasakaaluhäirete tuvastamiseks tuleks kindlaksmääratud intervallidega teostada seerumi elektrolüütide ja kaaliumi perioodilist määramist, iseäranis nende patsientide puhul, kellel esinevad muud riskifaktorid, nagu neerufunktsiooni häire, teiste ravimite tarvitamine või elektrolüütide tasakaalu häire anamneesis.

###### Valsartaan

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendava ravimitega (hepariin jt) ei ole soovitatav. Vajaduse korral tuleb jälgida kaaliumitaset.

###### Hüdroklorotiasiid

Ravi Dafiro HCT'ga tohib alustada ainult pärast hüpokaleemia ja samaaegse hüpomagneemia korrigeerimist. Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüpokaleemia esmase avaldumise või olemasoleva hüpokaleemia süvenemiseni. Tiasiiddiureetikume tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevate haigusseisunditega kaasneb suurenenud kaaliumikadu, näitaks soolakaotusega seotud nefropaatiad ja prerenaalne (kardiogeenne) neerufunktsiooni kahjustus. Kui hüpokaleemia tekib ravi ajal hüdroklorotiasiidiga, tuleb Dafiro HCT manustamine lõpetada kuni kaaliumitaseme stabiliseerumiseni.

Tiasiiddiureetikumid võivad viia hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosi esmase avaldumise või olemasoleva hüponatreemia süvenemiseni. Täheldatud on hüponatreemiat, millega kaasnevad neuroloogilised sümptomid (iiveldus, süvenev desorientatsioon, apaatia). Ravi hüdroklorotiasiidiga tohib alustada ainult pärast eelneva hüponatreemia korrigeerimist. Juhul kui ravi ajal Dafiro HCT'ga tekib raske või äkiline hüponatreemia, tuleb ravi katkestada kuni hüponatreemia normaliseerumiseni.

Kõiki tiasiiddiureetikume saavaid patsiente tuleb perioodiliselt jälgida elektrolüütide (eriti kaaliumi, naatriumi ja magneesiumi) tasakaalu häirete suhtes.

### Neerukahjustus

Tiasiiddiureetikumid võivad kroonilise neeruhaigusega patsientidel põhjustada asoteemiat. Kui Dafiro HCT'd kasutatakse neerukahjustusega patsientidel, on soovitatav seerumi elektrolüütide, (sealhulgas kaaliumi), kreatiini ja kusihaige taseme perioodiline jälgimine. Dafiro HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei ole vaja Dafiro HCT annust muuta.

### Neeruarteri stenoos

Dafiro HCT'd tuleks hüpertensiooni ravis kasutada ettevaatusega ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel kuna vere kusihaige ja seerumi kreatiini tase võivad sellistel patsientidel tõusta.

### Neerusiirdamine

Seni puuduvad andmed, mis kinnitaksid Dafiro HCT kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

### Maksakahjustus

Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg ning seetõttu ei ole Dafiro HCT selle patsiendigrupi jaoks sobiv (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

### Angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on esinenud angioödeemi, sealhulgas kõri ja häälepaelte turset, mis põhjustab hingamisteede takistust ja/või näo, huulte, kurgu ja/või keele paistetust. Mõnedel patsientidel oli eelnevalt esinenud angioödeem teiste ravimitega, sealhulgas AKE inhibiitoritega. Patsientidel, kellel tekib angioödeem, tuleks Dafiro HCT kasutamine koheselt lõpetada ja seda ei tohiks uuesti määrata.

### Südamepuudulikkus ja koronaartõbi/varasem müokardiinfarkt

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad tundlikel inimestel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, on ravi AKE inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning (harva) ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Sarnaseid tagajärgi on kirjeldatud valsartaani puhul. Südamepuudulikkuse või varasema müokardiinfarktiga patsientide läbivaatuse hulka peab alati kuuluma neerufunktsiooni hindamine.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (PRAISE-2), mis hindas amlodipiini kasutamist mitteisheemilise etioloogiaga NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni järgi) III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravis, seostati amlodipiini kopsuturse esinemissageduse suurenemisega vaatamata sellele, et amlodipiini ja platseebo võrdlemisel ei esinenud olulist erinevust südamepuudulikkuse süvenemise sageduses.

Kaltsiumkanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada kardiovaskulaarhaiguste ja suremuse riski.

Ettevaatlik peab olema südamepuudulikkuse ja koronaartõvega patsientide ravimisel, eriti kui kasutatakse Dafiro HCT maksimaalset annust 10 mg/320 mg/25 mg, sest nende patsientide kohta saadud andmed on piiratud.

#### Aordi- ja mitraalklapi stenoos

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema mitraalklapi stenoosi või olulise, kuid mitte raske aordi stenoosiga patsientide ravimisel.

#### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse ajal. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse korral tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida angiotensiin II antagonistiga valsartaaniga, kuna nendel patsientidel mõjutab põhihaigus reniin-angiotensiini süsteemi. Seetõttu ei soovitata Dafiro HCT'd sellele patsiendigrupile.

#### Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

#### Muud ainevahetushäired

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusihappe sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüperglükeemiliste ravimite annuseid.

Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Dafiro HCT vastunäidustatud sümptomaatilise hüperurikeemia korral. Hüdroklorotiasiidi toimel võib suureneha kusihappe sisaldus seerumis selle aeglustunud kliirensi tõttu, mille tagajärjel võib tekkida või süveneda hüperurikeemia, samuti võib see tundlikel patsientidel vallandada podagra.

Tiasiidid vähendavad kaltsiumi eritumist uriiniga ning võivad põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Dafiro HCT on vastunäidustatud hüperkaltseemiaga patsientidel ja seda võib kasutada ainult pärast eelneva hüperkaltseemia korrigeerimist. Kui ravi ajal tekib hüperkaltseemia, tuleb ravi Dafiro HCT'ga katkestada. Ravi ajal tiasiiddiureetikumidega tuleb seerumi kaltsiumitaset perioodiliselt jälgida. Väljendunud hüperkaltseemia võib olla varjatud hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

## Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib Dafiro HCT ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

## Äge suletud nurga glaukoom

Hüdroklorotiasiidi (sulfoonamiid) on seostatud idiosünkraatilise reaktsiooniga, mille tagajärjel tekib äge mööduv müoopia ja äge suletud nurga glaukoom. Sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu, mis tüüpiliselt tekivad tundide kuni nädala jooksul pärast ravi alustamist. Kui äge suletud nurga glaukoom jääb ravita, võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.

Esmase ravina tuleb hüdroklorotiasiidi kasutamine võimalikult kiiresti lõpetada. Kui silmasisest rõhku ei saada kontrolli alla, võib olla vaja kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriteks võivad olla anamneesis esinev allergia sulfoonamiidide või penitsilliini suhtes.

## Üldine

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia või astmaga patsientidel.

## Eakad (65-aastased ja vanemad)

Kuna andmed eakate patsientide kohta on piiratud, tuleb sellel patsiendigrupil ravimit kasutada ettevaatusega ja sealjuures teostada sagedasi vererõhu mõõtmisi, eriti Dafiro HCT maksimaalse annuse korral, mis on 10 mg/320 mg/25 mg.

## Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, ARBide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, ARBide või aliskireeni samaaegse kasutamise (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja ARBe ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

## Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral hüdroklorotiasiidiga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.



Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente juhendama võtma võimalikke ennetusmeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Dafiro HCT'ga ei ole läbi viidud formaalseid koostoimete uuringuid teiste ravimitega. Seega on antud lõigus toodud ainult informatsioon üksikute toimeainete teadaolevate koostoimete kohta teiste ravimitega.

Samas on tähtis arvestada sellega, et Dafiro HCT võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

<b>Dafiro HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	Liitium	AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide, sealhulgas valsartaani, või tiasiidide samaaegsel kasutamisel liitiumiga on täheldatud seerumi liitiumisisalduse pöörduvat suurenemist ning sellega kaasnevat toksilisust. Tiasiidid vähendavad liitiumi renaalset kliirensit, seetõttu võib eeldada Dafiro HCT kasutamisel liitiumimürgistuse riski suurenemist. Samaaegse kasutamise korral on soovitatav seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine.
Valsartaan	Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained	Kui kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamist koos valsartaaniga peetakse vajalikuks, soovitatakse sageli kontrollida plasma kaaliumisisaldust.
Amlodipiin	Greipfruut või greipfruudimahl	Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna biosaadavus võib mõnedel patsientidel tõusta, mille tulemusena tugevneb vererõhku langetav toime.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

<b>Dafiro HCT üksik-komponent</b>	<b>Teadaolevad koostoimed järgmiste ravimitega</b>	<b>Ravimite koostoime mõju teiste ravimitega</b>
Amlodipiin	<i>CYP3A4 inhibiitorid</i> (st ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir)	Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.
	<i>CYP3A4 indutseerijad</i> (antikonvulsandid, [nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, fosfenütoin, primidoon], rifampitsiin, naistepuna)	Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.
	<i>Simvastatiin</i>	Mitme 10 mg amlodipiini annuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine viis simvastatiini ekspositsiooni 77% suurenemiseni võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini kasutataval patsientidel on soovitatav piirata simvastatiini annust 20 mg päevas.
	<i>Dantroleen (infusioon)</i>	Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravimise vältimiseks kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).
Valsartaan ja hüdroklorotiasiid	<i>Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid (COX-2 inhibiitorid), atsetüülsalitsüülhape (&gt;3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA'd</i>	Samaaegselt manustatuna võivad MSPVA'd vähendada nii angiotensiin II antagonistide ja hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivset toimet. Peale selle võib Dafiro HCT ja MSPVA'te samaaegsel kasutamisel tekkida neerufunktsiooni halvenemine ning kaaliumi kontsentratsiooni tõus seerumis. Seetõttu on ravikuuri alguses soovitatav jälgida patsiendi neerufunktsiooni ja ühtlasi säilitada adekvaatne vedelikubilanss.

Valsartaan	<i>Tagasihaarde transporterid inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendava transporterid inhibiitorid (ritonaviir)</i>	Inimese maksakoel läbi viidud <i>in vitro</i> uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporterid OATP1B1 ja maksast väljavoolu vahendava transporterid MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaardet vahendavate transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni.
Hüdroklorotiasiid	<i>Alkohol, barbituraadid ja narkootilised ained</i>	Tiasiiddiureetikumide manustamisel koos ainetega, millel on samuti vererõhku langetav toime (nt sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsuse vähendamine või otsene vasodilatatsioon), võib ortostaatiline hüpotensioon süveneda.
	<i>Amantadiin</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete riski.
	<i>Antikolinergilised ravimid ja teised seedetrakti motoorikat mõjutavad ravimid</i>	Antikolinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurendada seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidi on oodata, et prokineetilised ained nagu tsisapriid võivad vähendada tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavust.
	<i>Diabeedivastased ravimid (nt insuliin ja suukaudsed diabeediravimid) – Metformiin</i>	Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutuda diabeediravimi annuse korrigeerimine. Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.
	<i>Beeta-blokaatorid ja diasoksiid</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidid kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurendada hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidid mõjul võib suurendada diasoksiini hüperglükeemiline toime.
	<i>Tsüklosporiin</i>	Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.
	<i>Tsütotoksilised ravimid</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müoelosupressiivset toimet
	<i>Digitaalsete glükosiidid</i>	Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneemia võivad kõrvaltoimena soodustada digitaalsetest põhjustatud südame rütmihäirete teket.
	<i>Joodi sisaldavad kontrastained</i>	Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suurtes annustes joodipreparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.
	<i>Ioonvahetusvaigud</i>	Kolestüramiin või kolestipool vähendavad tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidid

	imendumist. See võib viia tiasiiddiureetikumide subterapeutilise toimeni. Selle koostoime võimaluse aitab miinimumini viia hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamisaegade muutmine nii, et hüdroklorotiasiidi manustatakse vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaikude manustamist.
<i>Seerumi kaaliumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet võivad suurendada samaaegne kaliureetiliste diureetikumide, kortikosteroidide, lahtistite, adrenokortikotroopse hormooni (AKTH), amfoteritsiini, karbenoksolooni, penitsilliin G, salitsüülhappe derivaatide või antiarütmikumide manustamine. Kui neid ravimeid määratakse koos amlodipiini /valsartaani /hüdroklorotiasiidi kombinatsiooniga, on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine.
<i>Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ravimid</i>	Selliste ravimite, nagu antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid jms toimel võib tugevneda diureetikumide hüponatreemiline toime. Ettevaatlik peab olema nende ravimite pikaajalisel manustamisel.
<i>Ravimid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke</i>	Hüpokaleemia tekkeriski tõttu peab hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult kasutama koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda <i>torsades de pointes'</i> i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ja mõned antipsühhootikumid.
<i>Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)</i>	Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusihappesisaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.
<i>Metüüldopa</i>	Hüdroklorotiasiidi ja metüüldopa samaaegsel kasutamisel on üksikjuhtudel kirjeldatud hemolüütilise aneemia teket.
<i>Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)</i>	Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad tugevdada kuraare derivaatide toimet.
<i>Teised antihüpertensiivsed ravimid</i>	Tiasiidid tugevdavad teiste antihüpertensiivsete ravimite (nt guanetidiin, metüüldopa, beetablokaatorid, vasodilataatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiini retseptorite blokaatorid [ARBid] ja reniini otsesed inhibiitorid) vererõhku langetavat toimet.
<i>Pressoorsed amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)</i>	Hüdroklorotiasiid võib vähendada pressoorsete amiinide, näiteks noradrenaliini toimet. Selle toime kliiniline tähtsus on teadmata ning ei ole piisav, et välistada nende kasutamist.
<i>D-vitamiin ja kaltsiumisoolad</i>	Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiidi-tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib patsientidel, kellel on soodumus hüperkaltsaemia

---

tekkeks (nt hüperparatüroidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad haigused), viia hüperkaltseemia tekkeni, suurendades kaltsiumi tagasiimendumist neerutorukestes.

---

#### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad ARBide, AKE inhibiitorite või aliskireeniga

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAASi kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, ARBide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

##### Amlodipiin

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Amlodipiini manustamine raseduse ajal on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

##### Valsartaan

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid, et AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril võib põhjustada teratogeneesi riski, ei ole piisavalt veenvad. Siiski väikest riski tõusu ei saa välistada. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad selles ravimite klassis esineda sarnased riskid. Välja arvatud juhul kui AIIRA-ravi jätkamine on hädavajalik, tuleb patsiendil, kes plaanib rasestuda, üle minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine raseduse ajal oleks ohutu. Raseduse ilmnemisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib põhjustada loote kahjustusi (neerufunktsiooni kahjustus, oligohüdramnion, kraniaalne hüpoplaasia) ja vastsündinu kahjustusi (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine on aset leidnud perioodil alates raseduse teisest trimestrist, tuleks ultraheli abil kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Lapsi, kelle emad on kasutanud angiotensiin II retseptori antagoniste, tuleb jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

##### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplotsentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

### Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

Puudub kogemus Dafiro HCT kasutamise kohta rasedatel naistel. Tuginedes toimeainete olemasolevatele andmetele ei ole Dafiro HCT kasutamine soovitatav raseduse esimesel trimestril ja on vastunäidustatud teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Puuduvad andmed valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal. Hüdroklorotiasiid eritub vähesel määral inimese rinnapiima. Suures annuses põhjustavad tiasiiddiureetikumid intensiivset diureesi, mis võib vähendada rinnapiima tootmist. Dafiro HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Dafiro HCT'd kasutatakse imetamise ajal, tuleks annused hoida nii madalad kui võimalik. Üle tuleks minna alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamine imetamise ajal oleks ohutu, iseäranis vastsündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

### Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad kliinilised uuringud Dafiro HCT'ga.

### Valsartaan

Valsartaanil puudus ebasoodne mõju reproduksioonile isastel või emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 200 mg/kg/ööpäevas. See annus on 6 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m<sup>2</sup> baasil (arvutused eeldavad suukaudset annust 320 mg/ööpäevas ja 60 kg patsienti).

### Amlodipiin

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Dafiro HCT'd tarvitavad patsiendid peavad autojuhtimisel või masinatega töötamisel arvestama sellega, et aeg-ajalt võib tekkida pearinglus või väsimus.

Amlodipiinil võib olla kerge või mõõdukas toime autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele. Kui patsiendil esinevad Dafiro HCT manustamise tagajärjel pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonikiirus olla vähenenud.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Allpool toodud Dafiro HCT ohutusprofiil põhineb Dafiro HCT'ga läbi viidud kliinilistel uuringutel ja üksikkomponentide, amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidide teadaolevatel ohutusomadustel.

### Ohutusandmete kokkuvõte

Dafiro HCT ohutust maksimaalse annuse 10 mg/320 mg/25 mg kasutamisel on hinnatud ühes kontrollitud lühiajalises (8 nädalat) kliinilises uuringus 2271 patsiendil, kellest 582 said valsartaani kombinatsioonis amlodipiini ja hüdroklorotiasiidiga. Kõrvaltoimed olid üldiselt kerged ja mööduvad ning vajasis vaid harva ravi katkestamist. Selles aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus olid kõige sagedasemad Dafiro HCT-ravi katkestamise põhjused pearinglus ja hüpotensioon (0,7%).

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus ei täheldatud kolmikravi kasutamisel olulisi uusi või ettenägematuid kõrvaltoimeid võrreldes monoterapia või kaksikravi komponentide teadaolevate toimetega.

8-nädalases kontrollitud kliinilises uuringus Dafiro HCT puhul täheldatud laboratoorsete näitajate muutused olid kerged ja kooskõlas üksikkomponentide farmakoloogilise toimetemehhanismiga. Valsartaani olemasolu kolmikkombinatsioonis vähendas hüdroklorotiasiidi hüpokaleemilist toimet.

### Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Järgmisi MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud Dafiro HCT (amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid) ning amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi kasutamisel.

Väga sage:  $\geq 1/10$ ; sage:  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ; aeg-ajalt:  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ; harv:  $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ; väga harv:  $< 1/10\,000$ , teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus			
		Dafiro HCT	Amlodipiin	Valsartaan	HCT
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sh tsüstid ja polüübid)	Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)	--	--	--	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Agranulotsütoos, luuüdi puudulikkus	--	--	--	Väga harv
	Hemoglobiiniisisalduse ja hematokriti langus	--	--	Teadmata	--
	Hemolüütiline aneemia	--	--	--	Väga harv
	Leukopeenia	--	Väga harv	--	Väga harv
	Neutropeenid	--	--	Teadmata	--
	Trombotsütopeenid, mõnikord koos purpuriga	--	Väga harv	Teadmata	Harv
	Aplastiline aneemia	--	--	--	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	--	Väga harv	Teadmata	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperkaltseemia	Aeg-ajalt	--	--	Harv
	Hüperglükeemia	--	Väga harv	--	Harv
	Hüperlipideemia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Hüperurikeemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Hüpokloreemiline alkalooos	--	--	--	Väga harv
	Hüpokaleemia	Sage	--	--	Väga sage
	Hüpomagneseemia	--	--	--	Sage
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Diabeetilise metaboolse seisundi halvenemine	--	--	--	Harv
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	--	Aeg-ajalt	--	Harv
	Unetus/unehäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Meeleolu muutused	--	Aeg-ajalt	--	
	Segasusseisund	--	Harv	--	--

Närvisüsteemi häired	Koordinatsioonihäired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Pearinglus	Sage	Sage	--	Harv
	Posturaalne pearinglus, pingutusel tekkiv pearinglus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Ekstrapüramidaalne sündroom	--	Teadmata	--	--
	Peavalu	Sage	Sage	--	Harv
	Hüpertoonia	--	Väga harv	--	--
	Letargia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia	Aeg-ajalt	Väga harv	--	--
	Somnolentsus	Aeg-ajalt	Sage	--	--
	Minestus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Treemor	--	Aeg-ajalt	--	--
	Hüpesteesia	--	Aeg-ajalt	--	--
Silma kahjustused	Äge suletud nurga glaukoom	--	--	--	Teadmata
	Nägemistakistus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Nägemishäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kohin kõrvus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Vertiigo	Aeg-ajalt	--	Aeg-ajalt	--
Südame häired	Südamepekslemine	--	Sage	--	--
	Tahhükardia	Aeg-ajalt	--	--	--
	Arütmiaid (kaasa arvatud bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	--	Väga harv	--	Harv
	Müokardiinfarkt	--	Väga harv	--	--
Vaskulaarsed häired	Õhetus	--	Sage	--	--
	Hüpotensioon	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt	--	--	Sage
	Flebiit, tromboflebiit	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vaskuliit	--	Väga harv	Teadmata	--
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Aeg-ajalt	Väga harv	Aeg-ajalt	--
	Hingeldus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit	--	--	--	Väga harv
	Riniit	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kurguärritus	Aeg-ajalt	--	--	--



Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt	Harv
	Halb hingeõhk	Aeg-ajalt	--	--	--
	Sooletegevuse muutused	--	Aeg-ajalt	--	--
	Kõhukinnisus	--	--	--	Harv
	Söögiisu vähenemine	--	--	--	Sage
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Harv
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Düspepsia	Sage	Aeg-ajalt	--	--
	Gastriit	--	Väga harv	--	--
	Igemete hüperplaasia	--	Väga harv	--	--
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	--	Sage
	Pankreatiit	--	Väga harv	--	Väga harv
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, sealhulgas vere bilirubiinisalduse tõus	--	Väga harv**	Teadmata	--
	Hepatiit	--	Väga harv	--	--
	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus	--	Väga harv	--	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	--	Aeg-ajalt	--	--
	Angioödeem	--	Väga harv	Teadmata	--
	Bulloosne dermatiit	--	--	Teadmata	--
	Naha erütematoosluupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosluupuse reaktiveerumine	--	--	--	Väga harv
	Multiformne erüteem	--	Väga harv	--	Teadmata
	Eksanteem	--	Aeg-ajalt	--	--
	Liighigistus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Valgustundlikkusreaktsioon *	--	Väga harv	--	Harv
	Sügelus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Purpur	--	Aeg-ajalt	--	Harv
	Lööve	--	Aeg-ajalt	Teadmata	Sage
	Naha värvuse muutus	--	Aeg-ajalt	--	--
	Urtikaaria ja teised lööbevormid	--	Väga harv	--	Sage
	Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalnekrolüüs	--	Teadmata	--	Väga harv
	Eksfoliativne dermatiit	--	Väga harv	--	--
	Stevens-Johnson'i sündroom	--	Väga harv	--	--
Quincke'i ödeem	--	Väga harv	--	--	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Liigese turse	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihasspasm	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Lihavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata	--
	Jäsemevalu	Aeg-ajalt	--	--	--
	Pahklude turse	--	Sage	--	--

Neerude ja kuseteede häired	Vere kreatiniinitaseme tõus	Aeg-ajalt	--	Teadmata	--
	Urineerimishäired		Aeg-ajalt		
	Nüktuuria	--	Aeg-ajalt	--	--
	Pollakisuuria	Sage	Aeg-ajalt		
	Neerufunktsiooni häire	--	--	--	Teadmata
	Äge neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	--	--	Teadmata
	Neerupuudulikkus ja -kahjustus	--	--	Teadmata	Harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Sage
	Günekomastia		Aeg-ajalt	--	--
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Käimisvõimetus, kõnnaku häired	Aeg-ajalt	--	--	--
	Asteenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	Teadmata
	Ebamugavustunne, halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Väsimus	Sage	Sage	Aeg-ajalt	--
	Mittekardiaalne rindkerevalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Tursed	Sage	Sage	--	--
	Valu	--	Aeg-ajalt	--	--
	Püreeksia	--	--	--	Teadmata
Uuringud	Lipiidide sisalduse suurenemine		--		Väga sage
	Vere ureaalämmastiku taseme tõus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vere kusi happesisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	--	--	
	Glükosuuria				Harv
	Vere kaaliumisisalduse langus	Aeg-ajalt	--	--	--
	Vere kaaliumisisalduse tõus	--	--	Teadmata	--
	Kehakaalu tõus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--	--
	Kehakaalu langus	--	Aeg-ajalt	--	--

\* Vt lõik 4.4 Valgustundlikkus

\*\* Enamasti seotud kolestaasiga

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitte-melanoomne nahavähk: epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõik 4.4 ja 5.1).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Dafiro HCT üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhiline sümptom on väljendunud hüpotensioon koos pearinglusega. Amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Amlodipiini puhul on kirjeldatud märkimisväärse ja potentsiaalselt pikaajalise süsteemse hüpotensiooni juhtusid, sh surmaga lõppevat šokki.

### Ravi

#### Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

Dafiro HCT üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sageda monitooring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisise manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

#### Amlodipiin

Kui ravimi manustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini manustamist vähendas oluliselt amlodipiini imendumist. Amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### Valsartaan

Valsartaan ei ole tõenäoliselt hemodialüüsitav.

#### Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi üleannustamine on seotud liigsest diureesist tingitud elektrolütide sisalduse vähenemise (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja hüpovoleemiaga. Üleannustamise kõige sagedasemad nähud ja sümptomid on iiveldus ja somnolentsus. Hüpokaleemia tagajärjel võivad tekkida lihasspasmid ja/või südame rütmihäired, mis on seotud südameglükosiidide või teatud antiarütmikumide samaaegse kasutamisega.

Ei ole kindlaks tehtud, mil määral on hüdroklorotiasiid eemaldatav hemodialüüsi teel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistid, teised kombinatsioonid, ATC-kood: C09DX01.

#### Toimemehhanism

Dafiro HCT sisaldab kolme antihüpertensiivset ravimit, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toimemehhanism arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite ja valsartaan angiotensiin II antagonistide ravimrühma ning hüdroklorotiasiid kuulub tiasiiddiureetikumide ravimrühma. Nende ravimite kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime.

## Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Dafiro HCT'd uuriti topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus hüpertensiivsetel patsientidel. Kokku said 2271 mõõduka kuni raske hüpertensiooniga (keskmine ravieelne süstoolne/diastoolne vererõhk oli 170/107 mmHg) patsienti raviks amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidi annuses 10 mg/320 mg/25 mg, valsartaani/hüdroklorotiasiidi annuses 320 mg/25 mg, amlodipiini/valsartaani annuses 10 mg/320 mg või hüdroklorotiasiidi/amlodipiini annuses 25 mg/10 mg. Uuringu alguses määrati patsientidele väiksemad kombinatsioonravi annused, mida tiitriti raviannuseni 2. nädalaks.

8. nädalal oli süstoolse/diastoolse vererõhu keskmine langus 39,7/24,7 mmHg Dafiro HCT, 32,0/19,7 mmHg valsartaani/hüdroklorotiasiidi, 33,5/21,5 mmHg amlodipiini/valsartaani ja 31,5/19,5 mmHg amlodipiini/hüdroklorotiasiidi puhul. Kombineeritud kolmikravi oli diastoolse ja süstoolse vererõhu langetamisel statistiliselt parem kõigist kolmest kombineeritud kaksikravist. Süstoolse/diastoolse vererõhu langus oli Dafiro HCT puhul 7,6/5,0 mmHg suurem kui valsartaani/hüdroklorotiasiidi, 6,2/3,3 mmHg suurem kui amlodipiini/valsartaani ja 8,2/5,3 mmHg suurem kui amlodipiini/hüdroklorotiasiidi kasutamisel. Täielik vererõhku langetav toime saavutati 2 nädalat pärast Dafiro HCT maksimaalse annuse kasutamist. Statistiliselt suurem protsent patsiente saavutas kontrolli vererõhu väärtuste üle (<140/90 mmHg) Dafiro HCT puhul (71%) võrreldes kolme kombineeritud kaksikraviga (45...54%) ( $p < 0,0001$ ).

283 patsiendi alagrupis, kellel mõõdeti vererõhku ambulatoorselt, täheldati 24-tunni süstoolse ja diastoolse vererõhu kliiniliselt ja statistiliselt suuremat langust kombineeritud kolmikravi kui valsartaani/hüdroklorotiasiidi, valsartaani/amlodipiini ja hüdroklorotiasiidi/amlodipiini kasutamisel.

## Amlodipiin

### Toimemehhanism

Dafiro HCT amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihaskudedesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk.

### Farmakodünaamilised toimed

Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Südamehase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumiioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ioonkanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel vähenes amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta  $dP/dt$ -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotropset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejüket. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haiguse korral.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel*

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esmavaliku ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuuluvad eelnev müokardiinfarkt või insult (>6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), kõrge tihedusega lipoproteiin kolesterool <35 mg/dl või <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammi või ehkardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmaseks kombineeritud tulemusnäitajaks oli surmaga lõppev südamepõrgarteritõbi või mittefataalne müokardiinfarkt. Puudus oluline erinevus esimese tulemusnäitajas amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: riskide suhe (RR) 0,98, 95% usaldusintervall (0,90...1,07),  $p = 0,65$ . Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusintervall [1,25...1,52],  $p < 0,001$ ). Kuid puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96. 95% usaldusintervall (0,89...1,02),  $p = 0,20$ .

### Valsartaan

#### Toimemehhanism

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. Ravim avaldab selektiivset toimet  $AT_1$ -retseptorite alatüübile, mis vastutavad angiotensiin II teadaolevate toimete eest.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime enam kui 24 tundi. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabus maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga.

### Hüdroklorotiasiid

#### Toimemehhanism

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses vääntorukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl<sup>-</sup> saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

#### Mitte-melanoomne nahavähk

Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidide kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidide suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus  $\geq 50\,000$  mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidide kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Dafiro HCT'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kellel esineb essentsiaalne hüpertensioon. (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

### Muud: Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) uuriti kombinatsioonravi ACE inhibiitori ja ARBiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja ARBide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE inhibiitoreid ja ARBe ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel (vt lõik 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE inhibiitori või ARBiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu.

Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Lineaarsus

Amlodipiinil, valsartaanil ja hüdroklorotiasiidil on lineaarne farmakokineetika.

### Amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid

Pärast Dafiro HCT suukaudset manustamist tervetele täiskasvanutele saabusid amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 6...8 tunni, 3 tunni ja 2 tunni möödudes. Amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi imendumise kiirus ja ulatus Dafiro HCT'st on samasugune nagu eraldi ravimvormidena manustamisel.

### Amlodipiin

#### Imendumine

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Arvutuslik absoluutne biosaadavus on 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

#### Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

#### Biotransformatsioon

Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.

#### Eritumine

Amlodipiini eliminatsioon plasmas on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8 päevast manustamist. 10% amlodipiinist eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritub uriiniga.

## Valsartaan

### Imendumine

Pärast valsartaani suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Valsartaanil. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) umbes 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) umbes 50%, kuigi alates umbes 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. AUC vähenemisega ei kaasne aga terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

### Jaotumine

Veenisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega (94...97%), peamiselt albumiiniga.

### Biotransformatsioon

Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult umbes 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

### Eritumine

Valsartaanil on multiekspponentsiaalne kineetika ( $t_{1/2\alpha} < 1$  t ja  $t_{1/2\beta}$  umbes 9 t). Valsartaan eritub muutumatul kujul peamiselt rooja (umbes 83% annusest) ja uriiniga (umbes 13% annusest). Pärast veenisest manustamist on valsartaani plasma kliirens umbes 2 l/t ja renaalne kliirens 0,62 l/t (umbes 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

## Hüdroklorotiasiid

### Imendumine

Pärast suukaudse annuse manustamist imendub hüdroklorotiasiid kiiresti ( $t_{max}$  umbes 2 tundi). Terapeutilise annusevahemiku piirides on keskmise AUC suurenemine lineaarne ja proportsionaalne annusega.

Toidu mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele on minimaalse kliinilise tähtsusega kui üldse. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

### Jaotumine

Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selle sisaldus on 3 korda suurem kui plasmas.

### Biotransformatsioon

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt muutumatul kujul.

### Eritumine

Hüdroklorotiasiidi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmast on 6...15 tundi terminaales eliminatsioonifaasis. Korduval manustamisel hüdroklorotiasiidi kineetika ei muutu ning üks kord päevas manustamisel on kuhjumine minimaalne. Üle 95% imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.



## Patsientide erirühmad

### Lapsed (alla 18-aastased)

Laste kohta farmakokineetilised andmed puuduvad.

### Eakad (65-aastased või vanemad)

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg on sarnane noortel ja eakatel patsientidel. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb kõvera alune pindala (AUC) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. Valsartaani keskmine AUC on eakatel 70% kõrgem kui noortel ning seetõttu tuleb annuse suurendamisel olla ettevaatlik.

Eakatel on valsartaani süsteemne ekspositsioon veidi suurem kui noortel, kuid selle kliinilist tähtsust ei ole tõestatud.

Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Kuna kolm komponenti on võrdselt hästi talutavad noorematel ja eakatel patsientidel, on soovitatav tavaliste annustamisskeemide kasutamine (vt lõik 4.2).

### Neerukahjustus

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Kuna valsartaani renaalne kliirens moodustab ainult 30% kogu plasmakliirensist, ei täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ravimi süsteemse ekspositsiooni vahel.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele võib seetõttu manustada tavalise algannuse (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustuse esinemisel suurenevad hüdroklorotiasiidi keskmised maksimaalse plasmakontsentratsiooni ja AUC väärtused ning väheneb ravimi uriiniga eritumise kiirus. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral on märgatud hüdroklorotiasiidi AUC 3-kordset suurenemist. Raske neerukahjustusega patsientidel on märgatud AUC 8-kordset suurenemist. Dafiro HCT on vastunäidustatud raske neerukahjustusega, anuuriaga või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 4.3).

### Maksakahjustus

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksakahjustusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Kerge kuni keskmise raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on valsartaani ekspositsioon (mõõdetud AUC väärtustena) keskmiselt kaks korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (kohandatud vanuse, soo ja kehakaalu järgi). Valsartaani sisalduse tõttu on Dafiro HCT vastunäidustatud maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Amlodipiin/Valsartaan/Hüdroklorotiasiid

Amlodipiini, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, valsartaani/hüdroklorotiasiidi, amlodipiini/valsartaani ja amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga (Dafiro HCT) erinevatel loomaliikidel läbi viidud prekliinilised ohutusuringud ei ole näidanud süsteemse või sihtorganile toksilise toime ilminguid, mis mõjutaksid ebasoodsalt Dafiro HCT kliinilist kasutamist inimestel.

Kuni 13 nädalat kestnud prekliinilise ohutuse uuringud viidi läbi amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidiga rottidel. Selle kombinatsiooni kasutamine viis erütrotsüütide massi (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit ja retikulotsüüdid) oodatud vähenemiseni, seerumi urea-, kreatiniini- ja kaaliumisisalduse suurenemiseni, jukstaglomerulaarse (JG) hüperplasia tekkeni neerudes ja fokaalsete erosioonide tekkimiseni näärmeosas rottidel. Kõik

need muutused olid pöörduvad pärast 4-nädalast taastumisperioodi ning need loeti farmakoloogilise toime tugevnemise ilminguteks.

Amlodipiini/valsartaani/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei ole uuritud genotoksilisuse või kartsinogeensuse suhtes, sest puudusid tõendid võimalikest koostoimetest nende ravimite vahel, mida on turustatud pikka aega. Samas on amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi eraldi testitud genotoksilisuse ja kartsinogeensuse suhtes ning saadud negatiivsed tulemused.

### Amlodipiin

#### Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmned inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) sünnituse edasilükkumine, sünnitustegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

#### Fertiilsuse vähenemine

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne\* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m<sup>2</sup> kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesülaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti spermide tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

#### Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem\*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

### Valsartaan

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmned järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Mittekliinilistes ohutusuuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehamassi kg kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähenes vere urealämmastiku sisalduse suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ja basofiilia isasloomadel). Need rottide annused (200...600 mg/kg päevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m<sup>2</sup> alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg).

Küünisahvidel tekkisid võrreldavatel annustel sarnased muutused, kuigi raskekujulisemad, eelkõige neerudes, kus muutused arenesid nefropaatiaks, sealhulgas vere urealämmastiku- ja kreatiniinisalduse suurenemine.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Valsartaani inimestel kasutatavate raviannuste puhul ei ole neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia asjakohane.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

##### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

##### Tableti kate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 4000  
Talk

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

##### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

##### Tableti kate

Hüpromelloos  
Makrogool 4000  
Talk  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

##### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

##### Tableti kate

Hüpromelloos  
Makrogool 4000  
Talk  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)

## Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

### Tableti kate

Hüpromelloos  
Makrogool 4000  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)

## Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos  
Krospovidoon  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

### Tableti kate

Hüpromelloos  
Makrogool 4000  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC blistrid. Üks blister sisaldab 7, 10 või 14 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Pakendi suurused: 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti.  
280 tablettist koosnevad multipakendid, igasükses 20 pappkarpi, millest igaüks sisaldab 14 tabletti.

PVC/PVDC perforatsiooniga üheannuselised blistrid haiglas kasutamiseks:  
Pakendi suurused: 56, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 tablettist koosnevad multipakendid, igasükses 4 pappkarpi, millest igaüks sisaldab 70 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/09/574/001-012

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/09/574/013-024

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/09/574/025-036

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/09/574/037-048

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/09/574/049-060

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. november 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04. juuli 2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Müügilubade tingimused</b>						<b>Kuupäev</b>
Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimite toimeainete tootmisprotsessid vaadatakse üle N-nitrosamiinide võimaliku tekke seisukohast ja et neid muudetakse asjakohaselt, minimeerimaks nitrosamiinidega saastumist.						2 aasta jooksul pärast komisjoni otsust
Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimite toimeainete partiidele rakendatakse kontrollistrateegiat kõikide N-nitrosamiinide suhtes.						Komisjoni otsuse ajal
N-nitrosodimetüülamiini (NDMA) ja N-nitrosodietüülamiini (NDEA) jaoks peab müügiloa hoidja kehtestama järgmised toimeaine spetsifikatsioonid.						Komisjoni otsuse ajal
1) 2-aastase üleminekuperioodi jooksul tuleb rakendada allpool esitatud NDMA ja NDEA piirmäärasid:						
<b>Toimeaine*</b>	<b>Maksimaalne päevane annus (mg)</b>	<b>NDEA piirmäär ng/ööpäevas</b>	<b>NDEA piirmäär ppm-i toimeaines</b>	<b>NDMA piirmäär ng/ööpäevas</b>	<b>NDMA piirmäär toimeaines (ppm)</b>	2 aasta jooksul pärast komisjoni otsust.
Valsartaan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	
Losartaan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	
Olmesartaan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	
Irbesartaan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	
Kandesartaan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	
* Need piirmäärad ei kehti partiidele, milles on tuvastatud rohkem kui üks eelmainitud N-nitrosamiin. Sellised partiid tuleks kõrvaldada.						
2) Pärast 2 aasta pikkust üleminekuperioodi tuleks rakendada NDMA ja NDEA piirmäära 0,03 ppm.						



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/574/001	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/002	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/003	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/004	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/005	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/006	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/007	280 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/008	56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/574/009	98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/574/010	280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi üks osa. Mitte müüa eraldi.  
70x1 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi üks osa. Mitte müüa eraldi.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/569/012	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi, igäühes 14 tabletti)
EU/1/09/569/011	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi, igäühes 70 tabletti) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 280 (20 pakki, igaühes 14) õhukese polümeerikattega tabletti.

Hulgipakend: 280 (4 pakki, igaühes 70x1) õhukese polümeerikattega tabletti.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/569/012	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi, igäühes 14 tabletti)
EU/1/09/569/011	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi, igäühes 70 tabletti) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/574/013	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/014	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/015	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/016	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/017	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/018	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/019	280 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/020	56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/574/021	98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/574/022	280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi üks osa. Mitte müüa eraldi.  
70x1 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi üks osa. Mitte müüa eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/569/024	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi, igäühes 14 tabletti)
EU/1/09/569/023	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi, igäühes 70 tabletti) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 280 (20 pakki, igaühes 14) õhukese polümeerikattega tabletti.

Hulgipakend: 280 (4 pakki, igaühes 70x1) õhukese polümeerikattega

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/569/024	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi, igäühes 14 tabletti)
EU/1/09/569/023	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi, igäühes 70 tabletti) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

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

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/574/025	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/026	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/027	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/028	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/029	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/030	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/031	280 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/032	56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/574/033	98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/574/034	280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi üks osa. Mitte müüa eraldi.  
70x1 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi üks osa. Mitte müüa eraldi.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/569/036	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi, igäühes 14 tabletti)
EU/1/09/569/035	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi, igäühes 70 tabletti) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 280 (20 pakki, igaühes 14) õhukese polümeerikattega tabletti.

Hulgipakend: 280 (4 pakki, igaühes 70x1) õhukese polümeerikattega tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/569/036	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi, igäühes 14 tabletti)
EU/1/09/569/035	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi, igäühes 70 tabletti) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/574/037	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/038	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/039	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/040	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/041	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/042	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/043	280 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/044	56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/574/045	98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/574/046	280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi üks osa. Mitte müüa eraldi.  
70x1 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi üks osa. Mitte müüa eraldi.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/569/048	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi, igäühes 14 tabletti)
EU/1/09/569/047	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi, igäühes 70 tabletti) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 280 (20 pakki, igaühes 14) õhukese polümeerikattega tabletti.

Hulgipakend: 280 (4 pakki, igaühes 70x1) õhukese polümeerikattega tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/569/048	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi, igäühes 14 tabletti)
EU/1/09/569/047	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi, igäühes 70 tabletti) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti  
280 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)  
280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üheannuseline)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/574/049	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/050	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/051	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/052	56 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/053	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/054	98 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/055	280 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/09/574/056	56 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/574/057	98 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)
EU/1/09/574/058	280 x 1 õhukese polümeerikattega tablett (üksikannus)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI SISEKARP („BLUE BOX“ITA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi üks osa. Mitte müüa eraldi.  
70x1 õhukese polümeerikattega tabletti. Hulgipakendi üks osa. Mitte müüa eraldi.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/569/060	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi, igäühes 14 tabletti)
EU/1/09/569/059	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi, igäühes 70 tabletti) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### HULGIPAKENDI VÄLISKARP („BLUE BOX“IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Hulgipakend: 280 (20 pakki, igaühes 14) õhukese polümeerikattega tabletti.

Hulgipakend: 280 (4 pakki, igaühes 70x1) õhukese polümeerikattega tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/569/060	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 20 karpi, igäühes 14 tabletti)
EU/1/09/569/059	280 õhukese polümeerikattega tabletti (hulgipakend, 4 karpi, igäühes 70 tabletti) (üheannuseline)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Novartis Europharm Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
amlodipiin/valsartaan/hüdroklorotiasiid  
(*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*)

### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dafiro HCT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dafiro HCT võtmist
3. Kuidas Dafiro HCT'd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dafiro HCT'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Dafiro HCT ja milleks seda kasutatakse

Dafiro HCT tabletid sisaldavad kolme ravimit, mida nimetatakse amlodipiiniks, valsartaaniks ja hüdroklorotiasiidiks. Kõik need ravimid aitavad alandada kõrget vererõhku.

- Amlodipiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Amlodipiin takistab kaltsiumi tungimist veresoonesse, mis peatab veresoonte ahenemise.
- Valsartaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse angiotensiin II retseptori antagonistideks. Angiotensiin II toodetakse organismis ja see põhjustab veresoonte ahenemist, mille tagajärjel tõuseb vererõhk. Valsartaan blokeerib angiotensiin II toime.
- Hüdroklorotiasiid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse „tiasiiddiureetikumideks”. Hüdroklorotiasiid suurendab uriinieritust, mille tulemusena alaneb samuti vererõhk.

Kõigi kolme toimemehhanismi tulemusena veresooned laienevad ja vererõhk langeb.

Dafiro HCT'd kasutatakse kõrgevererõhu raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kõrge vererõhu ravimiseks juba kasutatakse amlodipiini, valsartaani ja hüdroklorotiasiidi ning kes võivad kasu saada ühe tableti võtmisest, mis sisaldab kõiki kolme ravimit.

## 2. Mida on vaja teada enne Dafiro HCT võtmist

### Ärge võtke Dafiro HCT'd

- kui te olete rase üle 3 kuu. (Samuti on soovitatav vältida Dafiro HCT võtmist enne rasedust - vt lõik Rasedus.)
- kui te olete amlodipiini, mõne teise kaltsiumkanali blokaatori, valsartaani, hüdroklorotiasiidi, sulfoonamiidi derivaatide (ravimid, mida kasutatakse rindkere- või kuseteede infektsioonide raviks) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, ärge Dafiro HCT'd võtke ja rääkige oma arstiga.
- kui teil esineb maksahaigus, väikeste maksasiseste sapiteede kahjustus (biliaarne tsirroos), mis viib sapi kogunemiseni maksas (kolestaas).
- kui teil on **tõsised** neeruprobleemid või kui te saate dialüüsi.
- kui teil ei ole võimeline urineerima (anuuria).
- kui teie vere kaaliumi- või naatriumisisaldus on kaaliumi- või naatriumisisaldust suurendavast ravist hoolimata liiga madal.
- kui teie vere kaltsiumisisaldus on kaltsiumisisaldust vähendavast ravist hoolimata liiga kõrge.
- kui teil on podagra (kusihappekristallid liigestes).
- kui teil on väga madal vererõhk (hüpotensioon).
- kui teil on aordiklapi ahenemine (aordi stenoos) või kardiogeenne šokk (seisund, mille korral ei suuda teie süda keha verega varustada).
- kui teil on pärast südameinfarkti südamepuudulikkus.
- kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

**Kui midagi ülalloeletust kehtib teie kohta, ärge Dafiro HCT'd võtke ja rääkige sellest oma arstile.**

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Dafiro HCT võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teie veres on madal kaaliumi või magneesiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on lihaskrambid, lihasspasmid, südame rütmihäired, või ilma).
- kui teie veres on madal naatriumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on väsimus, segasus, lihastõmbused, krampid, või ilma).
- kui teie veres on kõrge kaltsiumisisaldus (koos sümptomitega, milleks on iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, sage urineerimine, janu, lihaskrambid ja -tõmbused, või ilma).
- kui teil on probleeme neerudega, teile on tehtud neerusiirdamine või kui teile on öeldud, et teil esineb neeruarterite ahenemine.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on või on olnud südamepuudulikkus või koronaartõbi, eriti kui teile on välja kirjutatud Dafiro HCT maksimaalne annus (10 mg/320 mg/25 mg).
- kui teil on esinenud südameinfarkt. Järgige hoolega oma arsti juhiseid ravimi algannuse kohta. Teie arst võib samuti kontrollida teie neerufunktsiooni.
- kui arst on teile öelnud, et teil esineb südameklappide ahenemine (nimetatakse „aordi- või mitraalstenoosiks”) või et teie südamelihase on haiguslikult paksenenud (nimetatakse „obstruktiivseks hüpertroofiliseks kardiomiopatiaks”).
- kui teil esineb aldosteronism. See on haigus, mille puhul neerupealised toodavad liiga palju aldosterooniks nimetatud hormooni. Kui see kehtib teie kohta, siis ei ole Dafiro HCT kasutamine soovitatav.
- kui teil esineb haigus, mida nimetatakse süsteemseks erütematoosluupuseks (tuntud ka kui „luupus“ või „SLE“).
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase).
- kui teie veres on kõrge kolesterooli või triglütseriidide sisaldus.
- kui teil tekivad pärast päikese käes viibimist nahareaktsioonid, näiteks lööve.

- kui teil on tekkinud allergiline reaktsioon teiste kõrgvererõhuravimite või diureetikumide (teatud tüüpi ravimid, mida nimetatakse „vett väljaviivateks tablettideks“) suhtes, eriti kui teil on astma või allergiad.
- kui teil on hiljuti esinenud oksendamist või kõhulahtisust.
- kui teil on esinenud teiste ravimite (sealhulgas angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite) võtmise ajal turseid, eriti näol ja kurgus. Kui teil tekivad sellised sümptomid, lõpetage Dafiro HCT võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga. Te ei tohiks enam kunagi Dafiro HCT'd võtta.
- kui teil tekib Dafiro HCT-ravi ajal pearinglus ja/või minestus, rääkige sellest arstile niipea kui võimalik.
- kui teil esineb nägemise halvenemine või silmavalu. Need võivad olla silmasisese rõhu tõusu sümptomiteks ning tekkida tundide kuni nädala jooksul pärast Dafiro HCT võtmist. Ilma ravita võib see viia püsiva nägemise kaotuseni.
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:
  - AKE inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid.
  - aliskireen.
- kui teil on olnud nahavähk või kui teil tekib ravi ajal ootamatu nahamuutus. Hüdroklorotiasiidravi, eriti pikaajaline ravi suurte annustega, võib suurendada teatud naha- ja huulevähi tüüpide riski (mitte-melanoomne nahavähk). Kaitske Dafiro HCT võtmise ajal nahka päikese ja UV-kiirgusega kokkupuute eest.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Dafiro HCT'd“.

**Kui midagi ülalloeletust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga.**

### **Lapsed ja noorukid**

Dafiro HCT kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole soovitatav.

### **Eakad (65-aastased ja vanemad)**

65-aastased ja vanemad inimesed võivad Dafiro HCT'd kasutada samades annustes nagu teised täiskasvanud ning samal viisil nagu nad on siiani võtnud kolme toimeainet, milleks on amlodipiin, valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Eakatel patsientidel, iseäranis neil, kes võtavad Dafiro HCT maksimaalset annust (10 mg/320 mg/25 mg), tuleks regulaarselt mõõta vererõhku.

### **Muud ravimid ja Dafiro HCT**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid. Teatud juhtudel võib olla vaja lõpetada mõne ravimi võtmine. See on eriti tähtis juhul, kui te kasutate mõnda järgnevalt loetletud ravimitest:

#### Ärge võtke koos järgmiste ravimite ja ainetega:

- liitium (ravim, mida kasutatakse teatud tüüpi depressiooni korral);
- ravimid või ained, mis suurendavad vere kaaliumisisaldust. Nendeks on kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad ravimid ja hepariin;
- AKE inhibiitorid või aliskireen (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Dafiro HCT'd“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Ettevaatlik peab olema võtmisel koos järgmiste ravimite ja ainetega:

- alkohol, unerohud ja anesteetikumid (tuimestid, mida kasutatakse operatsioonide ja muude protseduuride ajal);
- amantadiin (parkinsonismi vastane ravim, mida kasutatakse viiruste poolt põhjustatud teatud haiguste raviks või ennetamiseks);
- antikolinergilised ained (ravimid, mida kasutatakse mitmesuguste häirete raviks, nagu seedetrakti spasmid, kusepõie spasm, astma, merehaigus, lihasspasmid, Parkinsoni tõbi ja abivahendina anesteesia korral);
- krambivastased ravimid ja meeleolu stabiliseerivad ravimid, mida kasutatakse epilepsia ja bipolaarse häire raviks (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, fosfenütoiin, primidoon);
- kolestüramiin, kolestipool või teised vaigud (ained, mida kasutatakse põhiliselt kõrge kolesterooli sisalduse raviks);
- simvastatiin (ravim, mida kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme kontrollimiseks);
- tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse siirdamise korral organi äratõuke vältimiseks ja teiste haiguste, nt reumatoidartriidi või atoopilise dermatiidi raviks);
- tsütotoksilised ravimid (vähiravimid) näiteks metotreksaat või tsüklofosfamiid;
- digoksiin või teised digitaalse glükosiidid (ravimid, mida kasutatakse südameprobleemide raviks);
- verapamiil, diltiaseem (südameravimid);
- joodi sisaldavad kontrastained (ained, mida kasutatakse pildiagnostika uuringuteks);
- suhkurtõve ravimid (suukaudsed ravimid [nagu metformiin] või insuliinid);
- podagra ravimid, näiteks allopurinool;
- ravimid, mille toimele võib tõusta veresuhkru tase (beetablokaatorid, diasoksiid);
- ravimid, mis võivad esile kutsuda „*torsades de pointes*“ (südame rütmihäire) tekke, näiteks antiarütmikumid (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) ja mõned psühhoosivastased ravimid;
- ravimid, mille toimele võib väheneda vere naatriumisisaldus, näiteks antidepressandid, psühhoosivastased ravimid, epilepsiavastased ravimid;
- ravimid, mille toimele võib väheneda vere kaaliumisisaldus, näiteks diureetikumid (vett väljaviivad tabletid), kortikosteroidid, lahtistid, amfoteritsiin või penitsilliin G;
- vererõhku tõstvad ravimid nagu adrenaliin või noradrenaliin;
- ravimid, mida kasutatakse HIV/AIDS raviks (nt ritonaviir, indinaviir, nelfinaviir);
- seenhaiguste raviks kasutatavad ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool);
- ravimid, mida kasutatakse söögitoru haavandite ja põletiku raviks (karbenoksoloon);
- valu vaigistavad või põletikuvastased ravimid, eriti mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA'd), sh selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid;
- lihasrelaksandid (ravimid, mida kasutatakse lihaste lõõgastamiseks operatsioonide ajal);
- nitroglütseriin ja teised nitraadid või teised ained, mida nimetatakse „vasodilataatoriteks“;
- teised kõrgvererõhuravimid, sh metüüldopa;
- rifampitsiin (kasutatakse näiteks tuberkuloosi raviks), erütromütsiin, klaritromütsiin (antibiootikumid);
- naistepuna;
- dantroleen (infusioon, mida kasutatakse tõsiste kehatemperatuuri normist kõrvalekallete korral);
- D-vitamiin ja kaltsiumisoolad.

**Dafiro HCT koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Inimesed, kellele on välja kirjutatud Dafiro HCT'd, ei tohiks tarvitada greipfruuti ega greipfruudimahla. Greipfruut ja greipfruudimahl võivad põhjustada toimeaine amlodipiini taseme tõusu veres, mis võib viia Dafiro HCT vererõhku langetava toime ettearvamatu tugevnemiseni. Enne alkoholi tarvitamist pidage nõu oma arstiga. Alkohol võib põhjustada vererõhu ülemäära langust ja/või suurendada võimalust pearingluse või minestuse tekkeks.

## **Rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Te peate **informeerima oma arsti**, kui te kahtlustate (või planeerite) rasedust. Tavaliselt soovivad arstid teil lõpetada Dafiro HCT kasutamine enne rasedust või niipea, kui te saate teada, et te olete rase ja soovivad teil kasutada Dafiro HCT asemel mõnda muud ravimit. Dafiro HCT'd ei soovitata kasutada raseduse alguses ning seda ei tohi võtta juhul, kui te olete üle 3 kuu rase, sest pärast kolmandat raseduskuud kasutatuna võib ravim põhjustada tõsist lootekahjustust.

### Imetamine

**Õelge oma arstile**, kui te toidate last rinnaga või kui te alustate rinnaga toitmist. Amlodipiin eritub teadaolevalt väikestes kogustes rinnapiima. Rinnaga toitvatele emadele ei ole Dafiro HCT soovitatav, kui te soovite rinnaga toita, võib teie arst määrata teile teise ravi, iseäranis vastündinu imetamise või enneaegselt sündinud lapse korral.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim võib põhjustada pearinglust, uimasust, iiveldust või peavalu. Kui teil esinevad need sümptomid, ei tohi te juhtida autot ega kasutada tööriistu ega masinaid.

## **3. Kuidas Dafiro HCT'd võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. See aitab saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski.

Dafiro HCT tavaline annus on **üks tablett** ööpäevas.

- Kõige parem on tablett võtta iga päev kindlal kellaajal. Parim aeg on hommik.
- Neelake tablett koos klaasitäie veega.
- Dafiro HCT'd võib võtta koos toiduga või ilma. Ärge võtke Dafiro HCT'd koos greipfruudi või greipfruudimahlaga.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile reageerite, võib arst soovitada suuremat või väiksemat annust.

Ärge ületage määratud annust.

### **Kui te võtate Dafiro HCT'd rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju Dafiro HCT tablette, rääkige otsekohe arstiga. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Dafiro HCT'd võtta**

Kui te unustate selle ravimi annuse võtmata, võtke see niipea kui meelde tuleb ning seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal. Kui on juba peaaegu käes järgmise annuse võtmise aeg, siis võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal. **Ärge** võtke kahekordset annust (korruga kahte tabletti), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Dafiro HCT võtmise**

Ravi lõpetamine Dafiro HCT'ga võib põhjustada haiguse süvenemist. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst selleks juhised annab.



### **Võtke seda ravimit pidevalt, isegi kui te ennast hästi tunnete**

Kõrge vererõhuga inimesed ei märka sageli mingeid haigusnähte. Paljud tunnevad ennast hästi. Väga tähtis on võtta seda ravimit täpselt arsti juhiste järgi, et saavutada parimad tulemused ja vähendada kõrvaltoimete riski. Jätkake arsti külastamist isegi juhul, kui te ennast hästi tunnete.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Nagu kõikide kombinatsioonide korral, mis sisaldavad kolme toimeainet, ei saa välistada kõrvaltoimete teket seoses iga üksiku koostisosaga. Dafiro HCT või selle kolmest toimeainest (amlodipiin, valsartaan ja hüdroklorotiasiid) ühe korral teatatud kõrvaltoimed on loetletud allpool ning võivad esineda Dafiro HCT kasutamisel.

### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised ja vajada kohest arstiabi.**

**Rääkige otsekohe oma arstiga, kui te täheldate pärast selle ravimi võtmist endal mis tahes järgmist tõsist kõrvaltoimet:**

*Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):*

- peapööritus
- madal vererõhk (nõrkustunne, peapööritustunne, äkiline teadvuse kadu)

*Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):*

- oluliselt vähenenud uriini hulk (neerufunktsiooni halvenemine)

*Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):*

- spontaanne veritsus
- ebaregulaarne südame rütm
- maksafunktsiooni häire

*Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):*

- järsku tekkiv vilisev hingamine, valu rinnus, õhupuudus ja hingamisraskus
- silmalaugude, nõi või huulte turse
- keele- ja kõriturse, mis põhjustab tõsist hingamisraskust
- raskekujulised nahareaktsioonid, sealhulgas intensiivne nahalööve, nõgestõbi, nahapunetus üle terve kehapinna, tugev sügelus, naha villiline kahjustus, naha koorumine või turse, limaskestade põletik (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs) või muud allergilised reaktsioonid
- südamerabandus
- kõhunäärmepõletik, mis võib põhjustada tugevat kõhu- ja seljavalu, millega kaasneb väga halb enesetunne
- nõrkus, hematoomid, palavik ja sagedased infektsioonid
- jäikus

**Teiste kõrvaltoimetena võivad esineda:**

*Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):*

- madal kaaliumisisaldus veres
- vere lipiidide sisalduse suurenemine

*Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):*

- unisus
- palpitatsioonid (südamepekslemine)
- nahaõhetus
- turse (ödeem) pahklude ümber
- kõhuvalu
- ebamugavustunne kõhus pärast sööki
- väsimus
- peavalu
- sagenenud urineerimine
- kõrge kusihappesisaldus veres
- madal magneesiumisisaldus veres
- madal naatriumisisaldus veres
- pearinglus, minestus püstitõusmisel
- vähenenud söögiisu
- iiveldus ja oksendamine
- sügelev lööve ja muud tüüpi lööbed
- võimetus saavutada või säilitada erektsiooni

*Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):*

- kiire südametegevus
- pöörlemistunne
- nägemishäire
- ebamugavustunne kõhus
- valu rinnus
- uurealämmastiku, kreatiniini ja kusihappe taseme tõus veres
- kaltsiumi, rasvade või naatriumi kõrge tase veres
- vere kaaliumisisalduse langus
- halb hingeõhk
- kõhulahtisus
- suukuivus
- kehakaalu tõus
- söögiisu kaotus
- maitsetundlikkuse häired
- seljavalu
- liigese turse
- lihaskrambid/-nõrkus/-valu
- jäsemevalu
- võimetus tavaliselt seista või kõndida
- nõrkus
- koordinatsioonihäired
- pearingluse teke püsti tõusmisel või pärast pingutust
- energiapuudus
- unehäired
- surisemine või tuimus
- neuropaatia
- järsku tekkiv mööduv teadvuskadu
- vererõhu langus püsti tõusmisel

- köha
- hingeldus
- kurguärritus
- liigne higistamine
- sügelus
- turse, punetus ja valu piki veeni kulgu
- naha punetus
- värisemine
- meeleolumuutused
- ärevus
- depressioon
- unetus
- maitsetundlikkuse muutused
- minestamine
- valutundlikkuse vähenemine
- nägemishäired
- nägemise halvenemine
- vilin kõrvus
- ninalimaskesta põletikust (riniidist) tingitud aevastamine / vedel nohu
- sooletegevuse muutused
- seedehäired
- juuste väljalangemine
- nahasügelus
- naha värvuse muutused
- urineerimishäired
- suurenenud öine urineerimisvajadus
- suurenenud urineerimise sagedus
- meestel rinnanäärmete ebamugavustunne või suurenemine
- valu
- halb enesetunne
- kehakaalu langus

*Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):*

- madal vereliistakute arv (mõnikord koos veritsuse või nahaaluste verevalumite tekkega)
- suhkruisaldus uriinis
- kõrge veresuhkru tase
- diabeedi korral esineva ainevahetusesisundi halvenemine
- ebamugavustunne kõhus
- kõhukinnisus
- maksatalitluse häired, millega võib kaasneda naha ja silmavalgete kollasus või uriini tumenemine (hemolüütiline aneemia)
- naha suurenenud valgustundlikkus
- punakaslillad nahalaigud
- neerukahjustus
- segasus

*Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):*

- valgevereliblede arvu vähenemine
- vereliistakute (trombotsüütide) arvu vähenemine, mis võib põhjustada ebatavalisi verevalumeid või kergelt tekkivaid veritsusi (punavereliblede kahjustus)
- igemete turse
- kõhupuhitus (gastriit)
- maksapõletik (hepatiit)
- nahakollasus (kollatõbi)

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, mis võib mõjutada mõningaid meditsiinilisi uuringuid
- suurenenud lihaspinge
- veresoonte põletik, sageli koos nahalööbega
- valgustundlikkus
- jäikuse, värinate ja/või liigutuste häiretega kombineeritud haigused.
- palavik, kurguvalu või suuhaavandid, sagedamini esinevad infektsioonid (valgevereliblede puudumine või madal arv)
- kahvatu nahk, väsimus, hingamisraskus, tumedat värvi uriin (hemolüütiline aneemia, punavereliblede ebanormaalne lagunemine veresoontes või mujal organismis)
- segasus, väsimus, lihastõmbused ja –spasmid, kiire hingamine (hüpokloreemiline alkaloos)
- tugev ülakõhuvalu (kõhunäärme põletik)
- raskendatud hingamine koos palavikuga, kõha, vilisev hingamine, õhupuudus (respiratoorne distress, kopsuturse, pneumoniit)
- lööve näol, liigesvalu, lihaskahjustus, palavik (erütematoosne luupus)
- veresoonte põletik koos sümptomitega nagu lööve, lillakaspunased laigud, palavik (vaskuliit)
- tõsine nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmadel või suus, naha irdumist, palavikku (toksiline epidermaalnekroolüs)

*Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):*

- neerufunktsiooni peegeldavate näitajate muutus veres, kaaliumi taseme muutus veres, punavereliblede madal tase
- kõrvalekalded punavereliblede analüüsis
- madal teatud tüüpi valgevereliblede ja vereliistakute arv
- vere kreatiniinisalduse suurenemine
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testis
- tõsiselt vähenenud uriinieritus
- veresoonte põletik
- nõrkus, verevalumite teke ja sagedased infektsioonid (aplastiline aneemia)
- nägemise halvenemine või silmavalu kõrge rõhu tõttu (ägeda suletud nurga glaukoomi võimalikud nähud)
- õhupuudus
- tõsiselt vähenenud uriinieritus (neerukahjustuse või neerupuudulikkuse võimalikud nähud)
- tõsine nahahaigus, mis põhjustab löövet, naha punetust, villide teket huultel, silmadel või suus, naha irdumist, palavikku (multiformne erüteem)
- lihasspasmid
- palavik (püreksia)
- villiline nahk (seisundi, mida kutsutakse bulloosseks dermatiidiks, näht)
- naha- ja huulevähk (mitte-melanoomne nahavähk)

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Dafiro HCT'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Dafiro HCT'd, mille pakend on rikutud või avatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Dafiro HCT sisaldab

#### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

Dafiro HCT toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesülaadina), valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos; krospovidoon; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; hüpromelloos, makrogool 4000, talk, titaandioksiid (E171).

#### **Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

Dafiro HCT toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesülaadina), valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos; krospovidoon; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; hüpromelloos, makrogool 4000, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).

#### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

Dafiro HCT toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesülaadina), valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos; krospovidoon; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; hüpromelloos, makrogool 4000, talk, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

**Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

Dafiro HCT toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesülaadina), valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos; krospovidoon; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; hüpromelloos, makrogool 4000, talk, kollane raudoksiid (E172).

**Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

Dafiro HCT toimeained on amlodipiin (amlodipiinbesülaadina), valsartaan ja hüdroklorotiasiid. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina), 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.

Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos; krospovidoon; kolloidne veevaba ränidioksiid; magneesiumstearaat; hüpromelloos, makrogool 4000, talk, kollane raudoksiid (E172).

**Kuidas Dafiro HCT välja näeb ja pakendi sisu**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on kiri „NVR” ja teisel „VCL”.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatukollased, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on kiri „NVR” ja teisel „VDL”.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on kiri „NVR” ja teisel „VEL”.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikaskollased, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on kiri „NVR” ja teisel „VHL”.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pruunikaskollased, ovaalsed tabletid, mille ühel poolel on kiri „NVR” ja teisel „VFL”.

Dafiro HCT on saadaval pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 30, 56, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti, 280 tabletti sisaldavates multipakendites (multipakendis on 4 karpi, igas 70 tabletti või 20 karpi, igas 14 tabletti) ja haiglapakendites, mis sisaldavad 56, 98 või 280 tabletti perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil teie riigis.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>