

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 5 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna (*valsartanum*) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazidum*).

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 10 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna (*valsartanum*) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazidum*).

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 5 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna (*valsartanum*) un 25 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazidum*).

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 10 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna (*valsartanum*) un 25 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazidum*).

### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 10 mg amlodipīna (*amlodipinum*) (amlodipīna besilāta veidā), 320 mg valsartāna (*valsartanum*) un 25 mg hidrohlortiazīda (*hydrochlorothiazidum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

Baltas, ovālas, abpusēji izliktas tabletes ar nošķeltām malām un uzdruku "NVR" vienā pusē un "VCL" otrā pusē.

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes

Bāli dzeltenas, ovālas, abpusēji izliktas tabletes ar nošķeltām malām un uzdruku "NVR" vienā pusē un "VDL" otrā pusē.

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, ovālas, abpusēji izliktas tabletes ar nošķeltām malām un uzdruku "NVR" vienā pusē un "VEL" otrā pusē.

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Brūni dzeltenas, ovālas, abpusēji izliktas tabletes ar nošķeltām malām un uzdruku "NVR" vienā pusē un "VHL" otrā pusē.

#### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Brūni dzeltenas, ovālas, abpusēji izliktas tabletes ar nošķeltām malām un uzdruku "NVR" vienā pusē un "VFL" otrā pusē.

## **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Esenciālas arteriālās hipertensijas ārstēšana aizstājterapijā pieaugušiem pacientiem, kuru asinsspiedienu var adekvāti kontrolēt ar amlodipīna, valsartāna un hidrohlortiazīda (HCT) kombināciju, lietojot trīs komponentu kombināciju, vai divu komponentu un viena komponenta kombināciju terapijas veidā.

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

#### Devas

Dafiro HCT ieteicamā deva ir viena tablete dienā, ko ieteicams ieņemt no rīta.

Pirms ārstēšanas maiņas uz terapiju ar Dafiro HCT pacientiem jāpanāk atbilstoša asinsspiediena kontrole lietojot atsevišķu komponentu fiksētas devas vienā laikā. Dafiro HCT deva jāpiemēro vadoties pēc kombinācijas atsevišķo komponentu devām ārstēšanas nomaiņas brīdī.

Maksimālā ieteicamā Dafiro HCT deva ir 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Tā kā Dafiro HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas pacientiem ar anūriju (skatīt 4.3. apakšpunktu) un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Tā kā Dafiro HCT sastāvā ir valsartāns, tas kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bez holestāzes maksimālā ieteicamā valsartāna deva ir 80 mg, tādēļ Dafiro HCT lietošana šai pacientu grupai nav piemērota (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem amlodipīna dozēšana nav noteikta. Šiem pacientiem ar hipertensiju un aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.1. apakšpunktu), mainot terapiju uz Dafiro HCT, jālieto mazākā pieejamā amlodipīnu saturošas kombinācijas deva.

### *Sirds mazspēja un koronāro artēriju slimība*

Pieredze par Dafiro HCT lietošanu, it īpaši maksimālajās devās, pacientiem ar sirds mazspēju un koronāro artēriju slimību ir ierobežota. Pacientiem ar sirds mazspēju un koronāro artēriju slimību, īpaši lietojot maksimālo Dafiro HCT devu 10 mg/320 mg/25 mg, jāievēro piesardzība.

### *Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)*

Gados vecākiem pacientiem, īpaši lietojot maksimālo Dafiro HCT devu 10 mg/320 mg/25 mg, ieteicams ievērot piesardzību, tai skaitā veikt regulāru asinsspiediena kontroli, jo pieredze par zāļu lietošanu šīs grupas pacientiem ir ierobežota. Šiem gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju (skatīt 4.1. apakšpunktu), mainot terapiju uz Dafiro HCT, jālieto mazākā pieejamā amlodipīnu saturošas kombinācijas deva.

### *Pediātriskā populācija*

Dafiro HCT nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem esenciālās hipertensijas gadījumā.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Dafiro HCT var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

Tabletes jānorij veselas, uzdzerot nedaudz ūdens, ieteicams vienā noteiktā dienas laikā, vēlams no rīta.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, citiem sulfonamīda atvasinājumiem, dihidropiridīna atvasinājumiem vai jebkuru no no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Aknu mazspēja, aknu ciroze vai holestāze.
- Smagi nieru darbības traucējumi ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), anūrija un pacientiem, kam veic dialīzi.
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ( $GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) Dafiro HCT lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).
- Refraktāra hipokaliēmija, hiponatriēmija, hiperkalcēmija un simptomātiska hiperurikēmija.
- Smaga hipotensija.
- Šoks (tai skaitā kardiogēns šoks).
- Sirds kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piemēram, hipertrofiska obstruktīva kardiomiopātija un augstas pakāpes aortas atveres stenoze).
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc akūta miokarda infarkta.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Amlodipīna drošība un efektivitāte hipertensijas krīzes gadījumā nav pierādīta.

### Pacienti ar nātrija un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos

Kontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar mērenu vai smagu hipertensiju bez komplikācijām, pārmērīga hipotensija, tostarp ortostatiska hipotensija, radās 1,7% pacientu, kas lietojuši maksimālo Dafiro HCT devu (10 mg/320 mg/25 mg), salīdzinot ar 1,8% pacientu, kas lietoja valsartānu/hidrohlortiazīdu. (320 mg/25 mg), 0,4% pacientu, kas lietoja amlodipīnu/valsartānu (10 mg/320 mg) un 0,2% pacientu, kas lietoja hidrohlortiazīdu/amlodipīnu (25 mg/10 mg).

Pacientiem ar hiponatriēmiju un/vai intravaskulāra tilpuma samazināšanos, piemēram, tādiem, kuri saņem lielas diurētiku devas, uzsākot lietot Dafiro HCT, var novērot simptomātisku hipotensiju. Dafiro HCT jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas un/vai intravaskulāra tilpuma korekcijas.

Ja, lietojot Dafiro HCT, rodas pārmērīga hipotensija, pacients jānovieto guļus, un ja nepieciešams, intravenozi infūzijas veidā jāievada fizioloģiskais sāls šķīdums. Ārstēšanu var turpināt pēc asinsspiediena stabilizēšanas.

#### Elektrolītu līmeņa pārmaiņas serumā

##### *Amlodipīns/valsartāns/hidrohlortiazīds*

Kontrolētā Dafiro HCT klīniskā pētījumā 320 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda pretējā ietekme uz kālija līmeni serumā daudziem pacientiem aptuveni līdzsvaroja viena otru. Citiem pacientiem izteiktāka var būt vienas vai otras zāļu vielas ietekme. Ar piemērotu intervālu periodiski jānosaka elektrolītu līmenis serumā, lai noteiktu iespējamo elektrolītu līmeņa līdzsvara zudumu.

Periodiski ar noteiktiem intervāliem jāveic elektrolītu un kālija līmeņa serumā kontrole, lai konstatētu iespējamās elektrolītu līmeņa izmaiņas, it īpaši pacientiem ar citiem riska faktoriem, kā, piemēram, nieru funkcijas traucējumiem, citu zāļu lietošanu vai elektrolītu līmeņa pārmaiņām anamnēzē.

##### *Valsartāns*

Nav ieteicama vienlaicīga kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju saudzējošu diurētiku, kāliju saturošas sāls vai citu vielu, kas var paaugstināt kālija līmeni (heparīna, u.c.) lietošana. Nepieciešama atbilstoša kālija līmeņa kontrole.

##### *Hidrohlortiazīds*

Ārstēšana ar Dafiro HCT jāuzsāk tikai pēc hipokaliēmijas un līdztekus esošas hipomagnēmijas korekcijas. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hipokaliēmijas rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hipokaliēmiju. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus pacientiem ar pastiprinātu kālija zudumu, piemēram, sāļu zudumu izraisītu nefropātiju vai pre-renalēmiju (kardiogēniem) nieru funkcijas traucējumiem. Ja hipokaliēmija attīstās terapijas laikā ar hidrohlortiazīdu, Dafiro HCT lietošana jāpārtrauc, kamēr netiek sasniegts stabils kālija līmenis.

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt hiponatriēmijas un hipohlorēmiskās alkalozes rašanos no jauna vai pastiprināt jau esošo hiponatriēmiju. Hiponatriēmiju, kuru pavada neiroloģiski simptomi (slikta dūša, progresējoša dezorientācija, apātija). Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu jāuzsāk tikai pēc iepriekš pastāvošas hiponatriēmijas korekcijas. Gadījumā, ja terapijas laikā ar Dafiro HCT attīstās smaga vai strauja hiponatriēmija, ārstēšana jāpārtrauc līdz nātrija līmenis asinīs normalizēties.

Visiem pacientiem, kuri lieto tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, periodiski jākontrolē elektrolītu (it īpaši kālija, nātrija, magnija) līmeņa pārmaiņas.

#### Nieru darbības traucējumi

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paātrināt azotēmijas rašanos pacientiem ar hronisku nieru slimību. Ja Dafiro HCT tiek lietots pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska elektrolītu kontrole serumā (tai skaitā kālija), kreatinīna un urīnskābes līmeņa. Dafiro HCT ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, anūriju un tiem, kuriem tiek veikta dialīze (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Dafiro HCT devas pielāgošana pacientiem ar vieglas vai vidēji smagas formas nieru darbības traucējumiem ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nav nepieciešama.

### Nieru artērijas stenoze

Dafiro HCT jālieto piesardzīgi, lai ārstētu hipertensiju pacientiem ar vienpusēju vai abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi, jo šādiem pacientiem var paaugstināties urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā.

### Nieru transplantācija

Pašlaik nav pieredzes par Dafiro HCT drošu lietošanu pacientiem, kam nesen veikta nieru transplantācija.

### Aknu darbības traucējumi

Valsartāns tiek galvenokārt izvadīts nemainītā veidā ar žulti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna eliminācijas pusperiods un augstākas AUC vērtības; dozēšanas rekomendācijas vēl nav izstrādātas. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bez holestāzes, valsartāna maksimālā ieteicamā deva ir 80 mg, tādēļ Dafiro HCT nedrīkst lietot šai pacientu grupai (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

### Angioneirotiskā tūska

Tika ziņots par angioneirotisko tūsku, tai skaitā par balsenes pietūkumu un glosītu, kas izraisa elpceļu nosprostošanās un/vai sejas, lūpu, rīkles un/vai mēles pietūkumu, pacientiem, ārstētiem ar valsartānu. Dažiem no šiem pacientiem iepriekš ir bijusi angioneirotiskā tūska, pēc citu zāļu, tai skaitā pēc ACE inhibitoru lietošanas. Nekavējoties jāpārtrauc Dafiro HCT lietošana, ja pacientiem attīstās angioneirotiskā tūska, un nedrīkst atkārtoti lietot šīs zāles.

### Sirds mazspēja un koronāro artēriju slimība/nesen pārciests miokarda infarkts

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibīcijas rezultātā jutīgiem cilvēkiem var pastiprināties nieru darbības pārmaiņas. Pacientiem ar smagu sirds mazspēju, kuru nieru darbība var būt atkarīga no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas, terapija ar ACE inhibitoriem un angiotenzīna receptora antagonistiem bijusi saistīta ar oligūriju un/vai progresējošu azotēmiju un (reti) ar akūtu nieru mazspēju un/vai nāvi. Par līdzīgu rezultātu ziņots, lietojot valsartānu. Pacientiem ar sirds mazspēju vai pārciestu miokarda infarktu vienmēr jānovērtē nieru funkcija.

Ilgstošā, placebo kontrolētā pētījumā (PRAISE-2) ar amlodipīnu pacientiem ar II un IV klases neišēmiskas cilmes sirds mazspēju (pēc NYHA (*New York Heart Association*) klasifikācijas) amlodipīna lietošanas laikā palielinājās ziņojumu skaits par plaušu tūsku, lai gan nozīmīgu sirds mazspējas pasliktināšanās biežuma atšķirību, salīdzinot ar placebo, nekonstatēja.

Kalcija kanālu blokatori, ieskaitot amlodipīnu, ar piesardzību jālieto pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo tie var paaugstināt tālāku kardiovaskulāro notikumu rašanās risku un mirstību.

Pacientiem ar sirds mazspēju un koronāro artēriju slimību, sevišķi lietojot maksimālo Dafiro HCT devu 10 mg/320 mg/25 mg, ieteicama piesardzība, jo pieejamie dati par šo pacientu grupu ir ierobežoti.

### Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze

Tāpat kā lietojot visus citus vazodilatatorus, īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar mitrālā vārstuļa stenozi vai ar nozīmīgu, bet neizteiktas pakāpes aortas atveres stenozi.

## Grūtniecība

Ārstēšanu ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem (ARB) nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā. Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, ja vien ārstēšanas turpināšana ar ARB nesniedz būtisku ieguvumu, jāpiemēro ārstēšanas maiņa uz alternatīvu antihipertensīvo līdzekli, kam ir zināms drošības profils saistībā ar grūtniecību. Ja terapijas laikā tiek konstatēta grūtniecība, ARB lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja piemērojams, jāuzsāk attiecīga alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

## Primārs hiperaldosteronisms

Pacientus ar primāru hiperaldosteronismu nedrīkst ārstēt ar angiotenzīna II antagonistu valsartānu, jo viņu renīna-angiotenzīna sistēmu ir skārusi primārā slimība. Tādēļ Dafiro HCT nedrīkst lietot šai pacientu grupai.

## Sistēmiska sarkanā vilkēde

Ir saņemti ziņojumi par sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasinājumiem vai aktivēšanos tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošanas laikā.

## Citi metaboliski traucējumi

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mainīt glikozes toleranci un paaugstināt holesterīna, triglicerīdu un urīnskābes līmeni serumā. Pacienti ar cukura diabētu var būt nepieciešama insulīna vai perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu devas korekcija.

Tā kā Dafiro HCT sastāvā ir hidrohlortiazīds, tās ir kontrindicētas simptomātiskas hiperurikēmijas gadījumā. Hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā samazinātā urīnskābes klīrensa dēļ un izraisīt vai pastiprināt hiperurikēmiju, kā arī veicināt podagras lēkmes rašanos jutīgiem pacientiem.

Tiazīdu grupas līdzekļi mazina kalcija izvadīšanos ar urīnu un var izraisīt periodisku un nelielu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Dafiro HCT ir kontrindicēts pacientiem ar hiperkalciēmiju, un to jālieto tikai pēc iepriekš pastāvošas hiperkalciēmijas korekcijas. Dafiro HCT lietošana jāpārtrauc, ja hiperkalciēmija attīstās ārstēšanas laikā. Ārstēšanas laikā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem periodiski jākontrolē kalcija līmenis serumā. Izteikta hiperkalciēmija var liecināt par slēptu, traucējumus izraisošu hiperparatireozī. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu grupas līdzekļu lietošana.

## Fotosensibilizācija

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietotājiem radušās fotosensibilizācijas reakcijas (skatīt 4.8 apakšpunktu). Ja terapijas ar Dafiro HCT laikā rodas fotosensibilizācijas reakcija, ieteicams ārstēšanu pārtraukt. Ja nepieciešams atsākt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ķermeņa virsmu ieteicams pasargāt no saules vai mākslīga UVA starojuma iedarbības.

## Akūta slēgta kakta glaukoma

Hidrohlortiazīda, kas pieder sulfonamīdu grupai, lietošana ir saistīta ar idiosinkrātiskām reakcijām, kuru rezultātā attīstās akūta pārejoša miopija un akūta slēgta kakta glaukoma. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc preparāta lietošanas sākuma. Neārstēta akūta slēgta kakta glaukoma var novest pie pastāvīga redzes zuduma.

Primārā ārstēšana ir pēc iespējas ātrāka hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana. Ja intraokulārais spiediens joprojām netiek kontrolēts, jāapsver iespēja veikt neatliekamu konservatīvu ārstēšanu vai ķirurģisku iejaukšanos. Kā riska faktorus akūtas slēgta kakta glaukomas attīstībai var minēt alerģiju pret sulfonamīdu un penicilīnu grupas līdzekļiem.

#### Vispārējas norādes

Pacientiem, kuriem iepriekš bijusi paaugstināta jutība pret citiem angiotenzīna II receptora antagonistiem, jāievēro piesardzība. Paaugstinātas jutības reakcijas pret hidrohlortiazīdu vairāk iespējamās pacientiem ar alerģiju un astmu.

#### Gados vecāki cilvēki (no 65 gadu vecuma)

Gados vecākiem pacientiem, īpaši lietojot maksimālo Dafiro HCT devu 10 mg/320 mg/25 mg, ieteicams ievērot piesardzību, tai skaitā veikt regulāru asinsspiediena kontroli, jo pieredze par zāļu lietošanu šīs grupas pacientiem ir ierobežota.

#### Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga ACE inhibitoru, ARB vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, ARB vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. ACE inhibitorus un ARB nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

#### Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai. Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējama nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).



#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli mijiedarbības pētījumi par Dafiro HCT mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti. Tādēļ šai apakšpunktā sniegta informācija tikai par zināmu atsevišķo aktīvo vielu mijiedarbību ar citām zālēm.

Taču ir svarīgi ievērot, ka Dafiro HCT var pastiprināt citu asinsspiedienu pazeminošo līdzekļu hipotensīvo iedarbību.

##### Lietošana vienlaikus nav ieteicama

<b>Dafiro HCT aktīvā viela</b>	<b>Zināma mijiedarbība ar šādām zālēm</b>	<b>Ietekme uz mijiedarbību ar citām zālēm</b>
Valsartāns un HCT	Litijs	Litija un angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru, angiotenzīna II receptoru antagonistu, arī valsartāna, vai tiazīdu grupas līdzekļu vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā palielināšanos un toksicitāti. Tā kā tiazīdu grupas līdzekļi samazina litija nieru klīrensu, lietojot kopā ar Dafiro HCT, litija toksicitātes risks iespējams var palielināties. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas laikā ieteicams rūpīgi kontrolēt litija koncentrāciju serumā.
Valsartāns	Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kālija papildterapija, kāliju saturoši sāls aizstājēji un citas vielas, kas var palielināt kālija līmeni	Ja uzskata, ka kālija līmeni ietekmējošas zāles jāparaksta kombinācijā ar valsartānu, ieteicams bieži kontrolēt kālija līmeni plazmā.
Amlodipīns	Greipfrūts un greipfrūtu sula	Vienlaikus amlodipīna un greipfrūta un greipfrūtu sulas lietošana nav ieteicama, jo dažiem pacientiem var palielināties biopieejamība, kas rezultātā vedīs pie palielināta asinsspiedienu pazeminoša efekta.

Vienlaikus lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

Dafiro HCT aktīvā viela	Zināma mijiedarbība ar šādām zālēm	Ietekme uz mijiedarbību ar citām zālēm
Amlodipīns	<i>CYP3A4 inhibitori</i> (t.i., ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs)	CYP3A4 inhibitori: vienlaicīga amlodipīna un spēcīgu vai mērenu CYP3A4 inhibitoru (proteāzes inhibitori, azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, makrolīdi kā eritromicīns un klaritromicīns, verapamils vai diltiazēms) lietošana var izraisīt nozīmīgu amlodipīna iedarbības pastiprināšanos. Klīniskajā izpaušmē šīs farmakokinētikas izmaiņas var būt izteiktākas gados vecākiem pacientiem, tādēļ var būt nepieciešama klīniskā novērošana un devas pielāgošana.
	<i>CYP3A4 induktori</i> (pretkrampju līdzekļi [piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, fosfenitoīns, primidons], rifampicīns, <i>Hypericum perforatum</i> [asinszāles preparāti])	Lietojot vienlaicīgi ar zināmiem CYP3A4 induktoriem, amlodipīna koncentrācija plazmā var būt atšķirīga. Tādēļ ir jākontrolē asinsspiediens un jāapsver devas pielāgošana gan vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā, gan pēc tās, it īpaši spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas gadījumā (piemēram, rifampicīns, asinszāle ( <i>hypericum perforatum</i> )).
	<i>Simvastatīns</i>	Pēc vairāku 10 mg amlodipīna devu lietošanas kopā ar 80 mg simvastatīna, tā iedarbība palielinājās par 77% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju. Ir ieteicams ierobežot simvastatīna devu ar 20 mg dienā pacientiem, kuri lieto amlodipīnu.
	<i>Dantrolēns (infūzijās)</i>	Dzīvniekiem novērota letāla sirds kambaru fibrillācija un kardiovaskulārs kolapss, kas saistīti ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un dantrolēna intravenozas ievadīšanas. Hiperkaliēmijas riska dēļ tiek rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas kalcija kanālu blokatoru, tādu kā amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuri ir jutīgi pret ļaundabīgo hipertermiju un tās ārstēšanu.
Valsartāns un HCT	<i>Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp selektīvie ciklooksigenāzes 2 inhibitori (COX-2 inhibitori), acetilsalicilskābe (&gt;3 g dienā) un neselektīvi NPL</i>	Lietojot angiotenzīna II antagonistus un hidrohlortiazīdu vienlaikus ar NPL, var vājināties antihipertensīvā ietekme. Turklāt, lietojot vienlaikus Dafiro HCT un NPL, var pasliktināties nieru darbība un palielināties kālija koncentrācija serumā. Tādēļ terapijas sākumā ir ieteicama nieru darbības uzraudzība, kā arī adekvāta pacienta hidratācija.
Valsartāns	<i>Uzņemšanas transportieru (rifampicīns, ciklosporīns) vai izvadīšanas transportieru (ritonavīrs) inhibitori</i>	<i>In vitro</i> pētījuma rezultāti ar cilvēka aknu audiem norāda, ka valsartāns ir aknu uzņemšanas transportiera OATP1B1 un aknu izvadīšanas transportiera MRP2 substrāts. Vienlaikus uzņemšanas transportieru (rifampicīns, ciklosporīns) vai izvadīšanas transportieru (ritonavīrs) inhibitoru lietošana var palielināt valsartāna sistēmisku iedarbību.

HCT	<i>Alkoholiskie dzērieni, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi</i>	Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana kopā ar vielām, kurām piemīt asinsspiedienu pazeminošais efekts (piemēram, samazinot simpātiskas nervu sistēmas aktivitāti vai ar tiešas vazodilatācijas palīdzību), var pastiprināt ortostatisko hipotensiju.
	<i>Amantadīns</i>	Tiazīdi, arī hidrohlortiazīds, var palielināt amantadīna nevēlamo blakusparādību risku.
	<i>Antiholīnērgiskie līdzekļi un citas zāles, kuras ietekmē kuņģa motilitāti</i>	Antiholīnērgiskie līdzekļi (piemēram, atropīns, biperidēns) var palielināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību acīmredzot tādēļ, ka mazinās kuņģa-zarnu trakta kustīgums un kuņģa iztukšošanās ātrums. Savukārt, ir paredzams, ka prokinētiskie līdzekļi tādi kā cisaprīds var samazināt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu biopieejamību.
	<i>Pretdiabēta līdzekļi (piemēram, insulīns un perorālie pretdiabēta līdzekļi)</i> – <i>Metformīns</i>	Tiazīdu grupas līdzekļi var izmainīt glikozes toleranci. Var būt nepieciešama pretdiabēta līdzekļa devas pielāgošana.  Metformīns jālieto piesardzīgi, jo pastāv ar hidrohlortiazīdu saistītas iespējamās funkcionālas nieru mazspējas ierosinātas laktācidozes risks.
	<i>Beta blokatori un diazoksīds</i>	Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana vienlaikus ar beta blokatoriem var palielināt hiperglikēmijas risku. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var pastiprināt diazoksīda hiperglikēmisko ietekmi.
	<i>Ciklosporīns</i>	Terapija vienlaikus ar ciklosporīnu var palielināt hiperurikēmijas un podagras tipa komplikāciju risku.
	<i>Citotoksiskie līdzekļi</i>	Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, var mazināt citotoksisko līdzekļu (piemēram, ciklofosfamīda, metotreksāta) izvadīšanu caur nierēm un pastiprināt to nomācošo iedarbību uz kaulu smadzenēm.
	<i>Uzpirkstītes glikozīdi</i>	Nevēlama ietekme var būt tiazīda ierosinātas hipokaliēmijas vai hipomagnēmijas veidošanās, kas veicina uzpirkstītes preparātu ierosinātas sirds aritmijas rašanos.
	<i>Jodu saturošas kontrastvielas</i>	Diurētisko līdzekļu ierosinātas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtas nieru mazspējas risks, īpaši tad, ja lietotas lielas jodu saturoša līdzekļa devas. Tādēļ pirms šādu savienojumu ievadīšanas pacientiem jānovērš dehidratācija.
	<i>Jonu apmaiņas sveķi</i>	Holestiramīns un kolestipols samazina tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, tai skaitā arī hidrohlortiazīda, uzsūkšanos. Rezultātā tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var sasniegt tikai subterapeitisko iedarbas līmeni. Tomēr mijiedarbību iespējams samazināt, izmainot hidrohlortiazīda un jonu apmaiņas sveķu lietošanas laika intervālu, lai hidrohlortiazīds tiktu lietots vismaz 4 stundas pirms vai 4-6 stundas pēc jonu apmaiņas sveķu lietošanas.
	<i>Zāles, kas ietekmē kālija līmeni serumā</i>	Hidrohlortiazīda izraisītu hipokaliēmiju var pastiprināt lietošana kopā ar šādām zālēm: kālijurētiskiem diurētiskajiem līdzekļiem, kortikosteroīdiem, caurejas līdzekļiem, adrenokortikotropā hormona (AKTH),

	amfotericīnu, karbenoksolonu, G penicilīnu un salicilskābes atvasinājumiem vai antiaritmiskiem līdzekļiem. Ja šie līdzekļi tiek ordinēti kopā ar amlodipīna / valsartāna / hidrohlortiazīda kombināciju, ieteicama kālija līmeņa kontrole plazmā.
<i>Zāles, kas ietekmē nātrija līmeni serumā</i>	Diurētisko līdzekļu izraisītu hiponatriēmiju var pastiprināt lietošana kopā ar tādām zālēm kā antidepresanti, antipsihotiskie un pretepilepsijas līdzekļi utt. Ilgstošas ārstēšanas ar šīm zālēm laikā jāievēro piesardzība.
<i>Zāles, kas var ierosināt torsades de pointes</i>	Saistībā ar hipokaliēmijas risku, piesardzība jāievēro lietojot hidrohlortiazīdu kopā ar zālēm, kas var ierosināt <i>torsades de pointes</i> , atsevišķi Ia un III klases antiaritmiskie un daži antipsihotiskie līdzekļi.
<i>Podagras ārstēšanai lietotas zāles (probenecīds, sulfīnpirazons un alopurinols)</i>	Var būt nepieciešama urīkozūrisku zāļu devas pielāgošana, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana. Lietošana vienlaikus ar tiazīdu grupas līdzekļiem, arī hidrohlortiazīdu, var palielināt paaugstinātas jutības reakciju pret alopurinolu rašanās biežumu.
<i>Metildopa</i>	Saņemti atsevišķi ziņojumi par hemolītisko anēmiju, kas radusies pēc hidrohlortiazīda lietošanas vienlaikus ar metildopu.
<i>Nedepolarizējošie miorelaksanti (piemēram, tubokurārīns)</i>	Tiazīdu grupas līdzekļi, arī hidrohlortiazīds, pastiprina kurāres atvasinājumu darbību.
<i>Citas antihipertensīvās zāles</i>	Tiazīdu grupas līdzekļi var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību (piemēram, guanetidīns, metildopa, beta blokatori, asinsvadu paplašinošie līdzekļi, kalcija kanālu blokatori, AKE inhibitori, angiotenzīna receptoru blokatori un Tiešie Renīna Inhibitori [TRI]).
<i>Asinsspiedienu paaugstinoši amīni (piemēram, noradrenalīns, adrenalīns)</i>	Hidrohlortiazīds var samazināt atbildes reakciju uz asinsspiedienu paaugstinošiem amīniem tādiem kā noradrenalīns. Šīs iedarbības klīniskā nozīme nav zināma un reakcijas samazinājums nav tik izteikts, lai tos nelietotu vispār.
<i>D vitamīns un kalcija sāļi</i>	Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, lietošana kopā ar D vitamīnu vai kalcija sāļiem var pastiprināt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā. Vienlaikus tiazīda grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkalciēmiju pacientiem, kuri ir tendēti uz hiperkalciēmiju (piemēram, hiperparatiroidisms, audzēji vai ar D vitamīnu stārpniecību notiekošo procesu traucējumi), palielinot kalcija tubulāro reabsorbciju.

#### RAAS dubulta blokāde ar ARB, AKE inhibitoriem vai aliskirēnu

Klīniskie dati liecina, ka RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, ARB vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

###### Amlodipīns

Amlodipīna lietošanas drošība grūtniecības periodā cilvēkam nav zināma. Pētījumos ar dzīvniekiem reproduktīvā toksicitāte tika novērota pie lielām devām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecēm zāles ordinē vienīgi tad, ja nav drošākas alternatīvas un slimība rada lielāku risku mātei un auglim nekā ārstēšana.

###### Valsartāns

Angiotenzīna II receptoru blokatoru (ARB) lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). ARB lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
--

Nav pārliecinošu epidemioloģisko datu par teratogenitātes risku saistībā ar AKE inhibitoru lietošanu grūtniecības pirmajā trimestrī. Tomēr nevar izslēgt nelielu riska pieauguma iespējamību. Kamēr nav pieejami kontrolēti epidemioloģiskie dati par angiotenzīna II receptoru blokatoru (ARB) lietošanas risku, līdzīgs risks pastāv visai šai zāļu klasei. Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, ja vien ārstēšanas turpināšana ar ARB nesniedz būtisku ieguvumu, jāpiemēro ārstēšanas maiņa uz alternatīvu antihipertensīvo līdzekli, kam ir zināms drošības profils grūtniecības laikā. Ja terapijas laikā tiek konstatēta grūtniecība, ARB lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja piemērojams, jāuzsāk attiecīga alternatīva terapija.

Zināms, ka angiotenzīna II receptoru antagonistu darbība grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī cilvēkiem var radīt fetotoksicitāti (samazinātu nieru funkciju, oligohidramniozi, aizkavētu galvaskausa pārkaulošanos) un neonatālu toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Ja ARB tiek lietots grūtniecības laikā, pēc otrā trimestra, ieteicams veikt ultrasonogrāfisku nieru funkciju un galvaskausa pārbaudi.

Jaundzimušie, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas ARB, rūpīgi jānovēro, vai neattīstās hipotensija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

###### Hidrohlortiazīds

Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības, īpaši tās pirmā trimestra, laikā ir ierobežota. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami.

Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda farmakoloģiskās darbības mehānismu, tā lietošana otrā un trešā grūtniecības trimestrī var radīt augļa-placentas apasiņošanas traucējumus un tam var būt nevēlama ietekme uz augli un jaundzimušo, piemēram, dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija

###### Amlodipīns/valsartāns/hidrohlortiazīds

Nav pieredzes ar Dafiro HCT lietošanu grūtniecēm. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem par atsevišķiem komponentiem Dafiro HCT nav ieteicams lietot pirmā trimestra laikā un tā lietošana ir kontrindicēta grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

## Barošana ar krūti

Amlodipīns izdalās mātes pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdains saņem no mātes, ir starpkvartiļu diapazonā 3–7% un nepārsniedz 15%. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma. Nav pieejama informācija par valsartāna lietošanu zīdīšanas laikā. Hidrohlortiazīds tiek izvadīts ar mātes pienu nelielos daudzumos. Lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus lielās devās, tie izraisa intensīvu diurēzi, kas, savukārt, var kavēt piena produkciju. Dafiro HCT lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama. Ja Dafiro HCT tiek lietots barošanas ar krūti laikā, jālieto pēc iespējas mazāka deva. Barošanas ar krūti laikā līdzšinējā terapija jāaizstāj ar alternatīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai, īpaši, ja bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

## Fertilitāte

Nav veikti klīniskie pētījumi par fertilitāti ar Dafiro HCT.

## Valsartāns

Lietojot valsartāna 200 mg/kg/dienā devas iekšķīgi vīriešu un sieviešu dzimuma žurkām nenovēroja ar fertilitāti saistītas nevēlamas blakusparādības. Šī deva 6 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem, aprēķinot pēc mg/m<sup>2</sup> (aprēķinos pieņemts, ka pacients ar ķermeņa masu 60 kg iekšķīgi lieto 320 mg/dienā devu).

## Amlodipīns

Ir saņemti ziņojumi par atgriezeniskām bioķīmiskām izmaiņām spermatozoīdu galviņās dažiem pacientiem, kuri ārstējās ar kalcija kanālu blokatoriem. Nav pietiekamu klīnisko datu par amlodipīna potenciālo ietekmi uz fertilitāti. Vienā pētījumā ar žurkām tika konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pacientiem, kuri lieto Dafiro HCT un vada transportlīdzekli vai apkalpo mehānismus, jāņem vērā, ka laiku pa laikam var rasties reibonis vai nogurums.

Amlodipīns var nedaudz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Ja pacients, lietojot Dafiro HCT, jūt reiboni, galvassāpes, nespēku vai sliktu dūšu, viņam var būt palēnināta reakcija.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Turpmāk norādītās Dafiro HCT drošuma īpašības ir pamatotas ar datiem no Dafiro HCT klīniskajiem pētījumiem un atsevišķo tā aktīvo vielu amlodipīna, valsartāna un hidrohlortiazīda zināmajām drošuma īpašībām.

## Drošuma profila kopsavilkums

Dafiro HCT drošums vērtēts, to lietojot maksimālā devā pa 10 mg/320 mg/25 mg, vienā kontrolētā, īstermiņa (8 nedēļas) klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 2 271 pacients – no tiem 582 pacienti lietoja valsartānu kombinācijā ar amlodipīnu un hidrohlortiazīdu. Blakusparādības parasti bija vieglas un pārejošas, un tikai retos gadījumos bija jāpārtrauc terapija. Šajā aktīvajā kontrolētajā klīniskā pētījumā biežākais Dafiro HCT terapijas pārtraukšanas cēlonis bija reibonis un hipotensija (0,7%).

8 nedēļas ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā trīskāršās terapijas grupā netika novērotas nozīmīgas jaunas vai negaidītas nevēlamas blakusparādības, salīdzinot ar zināmo monoterapijas vai divkāršās terapijas ietekmi.

8 nedēļas ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā Dafiro HCT kombinācijas izraisītās laboratorisko rādītāju pārmaiņas bija nelielas un atbilstošas līdzekļu monoterapijas iedarbības farmakoloģiskajam mehānismam. Valsartāns trīskāršajā kombinācijā vājināja hidrohlortiazīda kālija līmeni pazeminošo ietekmi.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Dafiro HCT (amlodipīns/valsartāns/HCT) un amlodipīna, valsartāna un HCT atsevišķas lietošanas laikā radušās šādas blakusparādības, kas sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un rašanās biežumam.

Ļoti bieži:  $\geq 1/10$ ; bieži:  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ; retāk:  $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ; reti:  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ; ļoti reti:  $< 1/10\ 000$ , nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādības	Biežums			
		Dafiro HCT	Amlodipīns	Valsartāns	HCT
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)	--	--	--	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Agranulocitoze, kaulu smadzeņu nomākums	--	--	--	Ļoti reti
	Pazemināts hemoglobīna līmenis un hematokrīts	--	--	Nav zināmi	--
	Hemolītiskā anēmija	--	--	--	Ļoti reti
	Leikopēnija	--	Ļoti reti	--	Ļoti reti
	Neitropēnija	--	--	Nav zināmi	--
	Trombocitopēnija, dažkārt ar purpuru	--	Ļoti reti	Nav zināmi	Reti
	Aplastiskā anēmija	--	--	--	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	--	Ļoti reti	Nav zināmi	Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	Retāk	--	--	--
	Hiperkalcēmija	Retāk	--	--	Reti
	Hiperglikēmija	--	Ļoti reti	--	Reti
	Hiperlipidēmija	Retāk	--	--	--
	Hiperurikēmija	Retāk	--	--	Bieži
	Hipohlorēmiskā alkaloze	--	--	--	Ļoti reti
	Hipokaliēmija	Bieži	--	--	Ļoti bieži
	Hipomagniēmija	--	--	--	Bieži
	Hiponatriēmija	Retāk	--	--	Bieži
	Diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās	--	--	--	Reti
Psihiskie traucējumi	Depresija	--	Retāk	--	Reti
	Bezmiegs/miega traucējumi	Retāk	Retāk	--	Reti
	Garastāvokļa pārmaiņas	--	Retāk	--	
	Apjukums	--	Reti	--	--

Nervu sistēmas traucējumi	Koordinācijas izmaiņas	Retāk	--	--	--
	Reibonis	Bieži	Bieži	--	Reti
	Reibonis, mainot pozū, reibonis pēc piepūles	Retāk	--	--	--
	Garšas sajūtas traucējumi	Retāk	Retāk	--	--
	Ekstrapiramidālais sindroms	--	Nav zināmi	--	--
	Galvassāpes	Bieži	Bieži	--	Reti
	Hipertonija	--	Ļoti reti	--	--
	Letarģija	Retāk	--	--	--
	Parestēzija	Retāk	Retāk	--	Reti
	Perifēra neiropātija, neiropātija	Retāk	Ļoti reti	--	--
	Miegainība	Retāk	Bieži	--	--
	Ģībonis	Retāk	Retāk	--	--
	Trīce	--	Retāk	--	--
	Hipoestēzija	--	Nav zināmi	--	--
Acu bojājumi	Akūta slēgta kakta glaukoma	--	--	--	Nav zināmi
	Redzes traucējumi	--	Retāk	--	--
	Redzes traucējumi	Retāk	Retāk	--	Reti
Ausu un labirinta bojājumi	Džinkstēšana ausīs	--	Retāk	--	--
	Reibonis	Retāk	--	Retāk	--
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	--	Bieži	--	--
	Tahikardija	Retāk	--	--	--
	Aritmijas (tai skaitā bradikardija, ventrikulāra tahikardija un priekškambaru mirdzēšana)	--	Ļoti reti	--	Reti
	Miokarda infarkts	--	Ļoti reti	--	--
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	--	Bieži	--	--
	Hipotensija	Bieži	Retāk	--	--
	Ortostatiska hipotensija	Retāk	--	--	Bieži
	Flebīts, tromboflebīts	Retāk	--	--	--
	Vaskulīts	--	Ļoti reti	Nav zināmi	--
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Retāk	Ļoti reti	Retāk	--
	Elpas trūkums	Retāk	Retāk	--	--
	Respiratorais distress, plaušu tūska, pneimonīts	--	--	--	Ļoti reti
	Rinīts	--	Retāk	--	--
	Rīkles kairinājums	Retāk	--	--	--
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēdera augšdaļā	Retāk	Bieži	Retāk	Reti
	Smakojoša elpa	Retāk	--	--	--
	Vēdera izejas pārmaiņas	--	Retāk	--	--
	Aizcietējums	--	--	--	Reti
	Ēstgribas zudums	--	--	--	Bieži
	Caureja	Retāk	Retāk	--	Reti
	Sausuma sajūta mutē	Retāk	Retāk	--	--
	Dispepsija	Bieži	Retāk	--	--
	Gastrīts	--	Ļoti reti	--	--
	Smaganu hiperplāzija	--	Ļoti reti	--	--
	Slikta dūša	Retāk	Bieži	--	Bieži
	Pankreatīts	--	Ļoti reti	--	Ļoti reti
	Vemšana	Retāk	Retāk	--	Bieži



Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Izmainīti aknu funkcionālie testi, ieskaitot bilirubīna līmeņa paaugstināšanos asinīs	--	Ļoti reti**	Nav zināmi	--
	Hepatīts	--	Ļoti reti	--	--
	Intrahepatiska holestāze, dzelte	--	Ļoti reti	--	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija	--	Retāk	--	
	Angioneirotiskā tūska	--	Ļoti reti	Nav zināmi	--
	Bullozs dermatīts	--	--	Nav zināmi	--
	Ādas sarkanajai vilkēdei līdzīgas reakcijas, ādas sarkanās vilkēdes saasinājums	--	--	--	Ļoti reti
	<i>Erythema multiforme</i>	--	Ļoti reti	--	Nav zināmi
	Eksantēma	--	Retāk	--	--
	Hiperhidroze	Retāk	Retāk	--	--
	Fotosensibilizācijas reakcija*	--	Ļoti reti	--	Reti
	Nieze	Retāk	Retāk	Nav zināmi	--
	Purpura	--	Retāk	--	Reti
	Izsitumi	--	Retāk	Nav zināmi	Bieži
	Ādas krāsas pārmaiņas	--	Retāk	--	--
	Nātrene un cita veida izsitumi	--	Ļoti reti	--	Bieži
	Nekrotizējošs vaskulīts un toksiskā epidermālā nekrolīze	--	Nav zināmi	--	Ļoti reti
	Eksfoliatīvs dermatīts	--	Ļoti reti	--	--
	Stīvena-Džonsona sindroms	--	Ļoti reti	--	--
	Kvinkes tūska	--	Ļoti reti	--	--
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	--	Retāk	--	--
	Muguras sāpes	Retāk	Retāk	--	--
	Locītavu pietūkšana	Retāk	--	--	--
	Muskuļa spazmas	Retāk	Retāk	--	Nav zināmi
	Muskuļa vājums	Retāk	--	--	--
	Mialģija	Retāk	Retāk	Nav zināmi	--
	Sāpes ekstremitātē	Retāk	--	--	--
	Potīšu pietūkums	--	Bieži	--	--
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs	Retāk	--	Nav zināmi	--
	Urīnēšanas traucējumi		Retāk		
	Niktūrija	--	Retāk	--	--
	Polakiūrija	Bieži	Retāk		
	Nieru darbības traucējumi	--	--	--	Nav zināmi
	Akūta nieru mazspēja	Retāk	--	--	Nav zināmi
	Nieru mazspēja un darbības traucējumi	--	--	Nav zināmi	Reti
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Impotence	Retāk	Retāk	--	Bieži
	Ginekomastija		Retāk	--	--
Vispārēji traucējumi un	Abāzija, gaitas traucējumi	Retāk	--	--	--
	Astēnija	Retāk	Retāk	--	Nav zināmi

reakcijas ievadīšanas vietā	Diskomforts, savārgums	Retāk	Retāk	--	--
	Nespēks	Bieži	Bieži	Retāk	--
	Nekardiālas sāpes krūtīs	Retāk	Retāk	--	--
	Tūska	Bieži	Bieži	--	--
	Sāpes	--	Retāk	--	--
	Pireksija	--	--	--	Nav zināmi
Izmeklējumi	Paaugstināts lipīdu līmenis		--		Ļoti bieži
	Paaugstināts atlieku slāpekļa līmenis asinīs	Retāk	--	--	--
	Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	Retāk	--	--	
	Glikozūrija				Reti
	Pazemināts kālija līmenis asinīs	Retāk	--	--	--
	Paaugstināts kālija līmenis asinīs	--	--	Nav zināmi	--
	Ķermeņa masas palielināšanās	Retāk	Retāk	--	--
	Ķermeņa masas mazināšanās	--	Retāk	--	--

\* Skatīt 4.4. apakšpunktā „Fotosensitivitāte”

\*\* Galvenokārt saistīts ar holestāzi

#### Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlorīdāzīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

### Simptomi

Pieredzes par Dafiro HCT pārdozēšanu nav. Galvenais valsartāna pārdozēšanas simptoms, iespējams, ir izteikta hipotensija ar reiboni. Amlodipīna pārdozēšana var izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Pēc amlodipīna lietošanas ziņots par izteikti un potenciāli ilgstošu sistēmisku hipotensiju, tai skaitā šoku ar letālu iznākumu.

### Ārstēšana

#### Amlodipīns/valsartāns/hidrohlorīdāzīds

Klīniski nozīmīgas Dafiro HCT izraisītas hipotensijas gadījumā nepieciešama aktīva kardiovaskulāras sistēmas uzturēšana, tostarp bieža sirdsdarbības un elpošanas funkcijas kontrole, ekstremitāšu pacelšana un uzmanības pievēršana cirkulējošā šķidrums tilpumam un urīna izdālei. Asinsvadu tonusa un asinsspiediena atjaunošanā var izmantot vazokonstriktorus, ja vien nav kontrindikāciju to lietošanai. Intravenozi ievadīts kalcija glukonāts var labvēlīgi ietekmēt kalcija kanālu blokādes izraisīto efektu novēršanu.

### Amlodipīns

Ja zāles ieņemtas nesen, var apsvērt vemšanas ierosināšanu vai kuņģa skalošanu. Pierādīts, ka aktīvētās ogles lietošana veselīgiem brīvprātīgiem tūlīt vai divas stundas pēc amlodipīna ieņemšanas nozīmīgi samazina amlodipīna uzsūkšanos.

Amlodipīnu nav iespējams izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

### Valsartāns

Valsartānu nav iespējams izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

### Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīda pārdozēšana ir saistīta ar elektrolītu zudumu (hipokaliēmija, hipohlorēmija) un dehidratāciju pārmērīgas diurēzes rezultātā. Pārdozēšanas iespējamākās pazīmes un simptomi ir slikta dūša un miegainība. Hipokaliēmijas rezultātā var būt muskuļu spazmas un/vai izteikta sirds aritmija, kas saistīta ar uzpirkstītes glikozīdu vai noteiktu antiaritmisku līdzekļu vienlaicīgu lietošanu.

Pakāpe, kādā hidrohlortiazīdu var izvadīt ar hemodialīzi, nav noskaidrota.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna sistēmu, angiotenzīna II antagonistu, citas kombinācijas, ATĶ kods: C09DX01.

#### Darbības mehānisms

Dafiro HCT apvieno trīs antihipertensīvos līdzekļus ar komplementāru mehānismu asinsspiediena kontrolei pacientiem ar esenciālu hipertensiju: amlodipīns pieder pie kalcija antagonistu grupas, valsartāns pieder pie angiotenzīna II antagonistu grupas zālēm un hidrohlortiazīds pieder pie tiazīda grupas diurētisko līdzekļu grupas zālēm. Šo vielu kombinācijai piemīt papildinoša antihipertensīvā ietekme.

#### Amlodipīns/valsartāns/hidrohlortiazīds

##### Klīniskā efektivitāte un drošums

Dafiro HCT darbība pacientiem ar hipertensiju pētīta dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā. Kopumā 2 271 pacients ar mērenu vai smagu hipertensiju (vidējais sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens pētījuma sākumā bija 170/107 mmHg) saņēma šādu ārstēšanu: amlodipīns/valsartāns/hidrohlortiazīds pa 10 mg/320 mg/25 mg, valsartāns/hidrohlortiazīds pa 320 mg/25 mg, amlodipīns/valsartāns pa 10 mg/320 mg vai hidrohlortiazīds/amlodipīns pa 25 mg/10 mg. Pētījuma sākumā pacienti sāka lietot atbilstošo kombinēto terapiju mazākā devā, kas līdz 2. nedēļai tika titrēta līdz pacienta pilnai terapijas devai.

8. nedēļā vidējais sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazeminājums Dafiro HCT grupā bija 39,7/24,7 mmHg, valsartāna/hidrohlortiazīda grupā – 32,0/19,7 mmHg, amlodipīna/valsartāna grupā – 33,5/21,5 mmHg un amlodipīna/hidrohlortiazīda grupā – 31,5/19,5 mmHg. Trīskāršā kombinētā terapija bija statistiski pārākā pār visām trīs divkāršajām kombinācijām, mazinot diastolisko un sistolisko asinsspiedienu. Sistoliskā/diastoliskā asinsspiediena pazeminājums, lietojot Dafiro HCT, bija par 7,6/5,0 mmHg lielāks, nekā lietojot valsartānu/hidrohlortiazīdu, par 6,2/2,3 mmHg lielāks, nekā lietojot amlodipīnu/valsartānu, un par 8,2/5,3 mmHg lielāks, nekā lietojot amlodipīnu/hidrohlortiazīdu. Pilnīga asinsspiediena pazeminoša iedarbība tika panākta 2 nedēļas pēc pacienta lielākās Dafiro HCT devas lietošanas sākšanas. Asinsspiediena kontrole (<140/90 mmHg) tika panākta statistiski lielākai Dafiro HCT lietotāju daļai (71%), salīdzinot ar katru no trim divkāršām kombinācijām (45-54%) (p<0,0001).

Apakšgrupā, kuru veidoja 283 pacienti un kas bija vērsta uz ambulatoru asinsspiediena kontroli, klīniski un statistiski pārāks 24 stundu sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazeminājums tika panākts trīskāršās kombinācijas lietotāju grupā, salīdzinot ar valsartāna/hidrohlortiazīda, valsartāna/amlodipīna un hidrohlortiazīda/amlodipīna lietotājiem.

### Amlodipīns

#### Darbības mehānisms

Dafiro HCT sastāvā esošais amlodipīns nomāc kalcija jonu transmembrāno iekļūšanu sirds un asinsvadu gludajos muskuļos. Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānismu nosaka tieša relaksējoša ietekme uz asinsvadu gludo muskulatūru, izraisot perifērās asinsvadu pretestības un asinsspiediena mazināšanos.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Eksperimentālie dati liecina, ka amlodipīns saistās gan ar dihidropiridīna, gan ne-dihidropiridīna saistīšanās vietām. Sirds muskuļa un asinsvadu gludās muskulatūras saraušanās process ir atkarīgs no ekstracelulāro kalcija jonu pārvietošanās šajās šūnās caur specifiskiem jonu kanāliem.

Pēc terapeitisku devu lietošanas pacientiem ar hipertensiju amlodipīns izraisa vazodilatāciju, kā rezultātā samazinās asinsspiediens guļus un stāvus stāvoklī. Lietojot ilgstoši, šo asinsspiediena samazināšanos nepavada nozīmīgas sirdsdarbības ātruma vai kateholamīnu līmeņa plazmā pārmaiņas.

Koncentrācija plazmā korelē ar ietekmi gan jauniem, gan gados veciem pacientiem.

Hipertensijas slimniekiem ar normālu nieru darbību terapeitiskas amlodipīna devas izraisīja nieru asinsvadu pretestības samazināšanos un glomerulārās filtrācijas ātruma un efektīvas plazmas plūsmas nierēs palielināšanos, nemainot filtrācijas frakciju vai proteinūriju.

Tāpat kā lietojot citus kalcija kanālu blokatorus, veicot sirds funkcijas hemodinamiskos mērījumus miera stāvoklī un slodzes laikā (vai slodzes testa laikā) pacientiem ar normālu kambaru funkciju, kas ārstēti ar amlodipīnu, kopumā konstatēja nelielu sirds indeksa palielināšanos bez nozīmīgas ietekmes uz  $dP/dt$  vai kreisā kambara beigu diastolisko spiedienu vai tilpumu. Lietojot terapeitiskās devās veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem, hemodinamikas pētījumos amlodipīns neizraisīja negatīvu inotropisku ietekmi, pat lietojot vienlaikus ar beta blokatoriem cilvēkiem.

Amlodipīns nemaina sinuatriālā mezgla funkciju un atrioventrikulāro pārvadi veseliem dzīvniekiem un cilvēkiem. Klīniskos pētījumos, kuros amlodipīnu lietoja kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem ar hipertensiju vai stenokardiju, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz elektrokardiogrāfiskiem raksturlielumiem.

Amlodipīns ir pētīts pacientiem ar hronisku, stabilu stenokardiju, vazospastisku stenokardiju un angiogrāfiski pierādītu koronāro sirds slimību.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### Lietošana pacientiem ar hipertensiju

Randomizēts dubultmaskēts saslimstības un mirstības pētījums ar nosaukumu “*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*” (ALLHAT) (Antihipertensīva un lipīdu līmeni pazeminoša terapija sirdslēkmes novēršanai) tika veikts jaunāko terapiju salīdzināšanai: amlodipīna 2,5-10 mg dienā (kalcija kanālu blokators) vai lizinopriļ 10-40 mg dienā (AKE inhibitors) kā pirmās rindas līdzekļi no tiazīdu grupas diurētiskām, hlortalidons 12,5-25 mg/dienā no vieglas līdz smagai hipertensijai.

Kopumā tika randomizēti 33 357 hipertensijas pacienti vecāki par 55 gadiem, kuri tika novēroti vidēji 4,9 gadus. Pacientiem bija vismaz viens papildu koronārās sirds slimības riska faktors, tostarp: bijis miokarda infarkts vai insults (>6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā) vai dokumentēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (kopumā 51,5%), 2. tipa cukura diabēts (36,1%), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns <35 mg/dl vai <0,906 mmol/l (11,6%), elektrokardiogrammas vai ehokardiogrāfijas diagnosticēta kreisā kambara hipertrofija (20,9%), pašreizēja smēķēšana (21,9%).

Primārais vērtētais raksturlielums bija letāla koronāra sirds slimība vai neletāls miokarda infarkts. Primārais vērtētais raksturlielums amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās: riska attiecība (RA) 0,98 95% TI (0,90-1,07) p=0,65. Sekundāri vērtēto raksturlielumu vidū sirds mazspējas rašanās biežums (sastāvdaļas kombinētais kardiovaskulārais vērtētais raksturlielums) bija ievērojami augstāks amlodipīna grupā, nekā salīdzinot ar hlortalidona grupu (10,2% salīdzinājumā ar 7,7%, RA 1,38, 95% TI [1,25-1,52] p<0,001). Tomēr jebkāda iemesla mirstības rādītāji amlodipīna terapijas grupā un hlortalidona terapijas grupā būtiski neatšķīrās RA 0,96 95% TI [0,89-1,02] p=0,20.

### Valsartāns

#### Darbības mehānisms

Valsartāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs, spēcīgs un specifisks angiotenzīna II receptoru antagonists. Tas selektīvi ietekmē AT<sub>1</sub> apakštipa receptorus, kas nodrošina zināmo angiotenzīna II ietekmi.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Valsartāna lietošana pacientiem ar hipertensiju izraisa asinsspiediena pazemināšanos, neietekmējot pulsu.

Lielākai daļai pacientu pēc vienas devas iekšķīgas lietošanas antihipertensīvā iedarbība sākas 2 stundu laikā, un maksimālais asinsspiediena kritums tiek sasniegts 4-6 stundu laikā. Antihipertensīvā iedarbība saglabājas 24 stundas pēc lietošanas. Atkārtotas lietošanas laikā maksimālo asinsspiediena samazinājumu ar kādu devu parasti sasniedz 2-4 nedēļu laikā.

### Hidrohlortiazīds

#### Darbības mehānisms

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu darbības vieta galvenokārt ir nieru distālais izlocītais kanāliņš. Pierādīts, ka primārā tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu piesaistīšanās vieta ir augstas afinitātes receptors nieru garozā un ka distālā izlocītā kanāliņā tiek nomākts NaCl transports. Tiazīdu darbības mehānisma pamatā ir Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> simporta inhibēšana, iespējams, konkurējot par Cl<sup>-</sup> saistīšanās centru un tā ietekmējot elektrolītu reabsorbcijas mehānismu – tieši pastiprinot nātrija un hlorīda izvadīšanu aptuveni vienādā daudzumā un netieši ar šo diurētisko iedarbību mazinot plazmas tilpumu, kas pastiprina renīna aktivitāti plazmā, aldosterona sekrēciju un kālija izvadīšanu ar urīnu un pazemina kālija līmeni serumā.

### Nemelanomas ādas vēzis

Pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohloriazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohloriazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva  $\geq 50\,000$  mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95% TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95% TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohloriazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95% TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

### Pediatriskā populācija

Eiropas zāļu aģentūra atbīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Dafiro HCT visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar esenciālo hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### Citi: renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos (ONTARGET [*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] un VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar ARB.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un ARB.

Tādēļ AKE inhibitorus un ARB nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai ARB pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Linearitāte

Amlodipīnam, valsartānam un hidrohlortiazīdam piemīt lineāra farmakokinētika.

### Amlodipīns/valsartāns/hidrohlortiazīds

Pēc iekšķīgas Dafiro HCT lietošanas normāliem, veseliem pieaugušajiem maksimālā amlodipīna, valsartāna un hidrohlortiazīda koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc atbilstoši 6-8 stundām, 3 stundām un 2 stundām. Amlodipīna, valsartāna un hidrohlortiazīda absorbcijas ātrums un apjoms pēc Dafiro HCT lietošanas ir tāds pats, kā pēc atsevišķu zāļu formu lietošanas.

### Amlodipīns

#### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas amlodipīna monoterapijas terapeitisku devu lietošanas amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6-12 stundu laikā. Aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir 64-80%. Amlodipīna biopieejamību uztura lietošana neietekmē.

#### Izkliede

Izkliedes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos ar amlodipīnu pierādīts, ka aptuveni 97,5% cirkulējošo zāļu ir saistītas ar plazmas olbaltumiem.

#### Biotransformācija

Aknās amlodipīns tiek plaši metabolizēts (aptuveni 90%) par neaktīviem metabolītiem.

#### Eliminācija

Amlodipīna eliminācija no plazmas ir divfāziska, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30-50 stundas. Līdzsvara līmenis plazmā tiek sasniegts pēc zāļu nepārtrauktas lietošanas 7-8 dienas. 10% oriģinālā amlodipīna un 60% amlodipīna metabolītu izdalās ar urīnu.

### Valsartāns

#### Uzsūkšanās

Pēc tikai valsartāna iekšķīgas lietošanas valsartāna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2-4 stundu laikā. Vidējā absolūtā biopieejamība ir 23%. Uzturs samazina valsartāna iedarbību (nosakot pēc AUC) par aptuveni 40% un maksimālo koncentrāciju plazmā ( $C_{max}$ ) par aptuveni 50%, lai gan aptuveni 8 h pēc devas ieņemšanas valsartāna koncentrācija plazmā grupās, kas zāles lietoja pēc ēšanas un tukšā dūšā, ir līdzīga. Tomēr šī AUC samazināšanās nav vērojama vienlaikus ar klīniski nozīmīgu terapeitiskās iedarbības samazināšanos, tādēļ valsartānu var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

#### Izkliede

Valsartāna izkliedes tilpums līdzsvara apstākļos pēc intravenozas ievades ir aptuveni 17 litri, kas liecina, ka valsartāns audos plaši neizkliederas. Valsartāns izteikti saistās ar seruma olbaltumiem (94-97%), galvenokārt seruma albumīnu.

#### Biotransformācija

Valsartāns netiek pārveidots lielā apjomā, jo tikai aptuveni 20% devas konstatēti metabolītu veidā. Hidroksimetabolīts konstatēts plazmā mazā koncentrācijā (mazāk nekā 10% no valsartāna AUC). Šis metabolīts ir farmakoloģiski neaktīvs.

### Eliminācija

Valsartānam piemīt multieksponenciāla rakstura kinētika ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h un  $t_{1/2\beta}$  aptuveni 9 h). Valsartāns tiek eliminēts galvenokārt ar izkārnījumiem (aptuveni 83% devas) un urīnu (aptuveni 13% devas), galvenokārt nemainītu zāļu veidā. Pēc intravenozas ievades valsartāna plazmas klīrenss ir aptuveni 2 l/h, un tā nieru klīrenss ir 0,62 l/h (aptuveni 30% no kopējā klīrensa). Valsartāna pusperiods ir 6 stundas.

### Hidrohlortiazīds

#### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīds uzsūcas strauji ( $t_{max}$  ir aptuveni 2 stundas). Vidējā AUC palielināšanās ir lineāra un terapeitiskā intervālā – proporcionāla devai.

Ēdiena ietekmei uz hidrohlortiazīda uzsūkšanos, ja tā vispar pastāv, ir maza klīniskā nozīme. Pēc iekšķīgas lietošanas hidrohlortiazīda absolūtā biopieejamība ir 70%.

#### Izkliede

Šķīstamais izkļiedes tilpums ir 4-8 l/kg. Asinīs esošais hidrohlortiazīds ir piesaistījies pie seruma proteīniem (40-70%), galvenokārt seruma albumīna. Hidrohlortiazīds uzkrājas arī eritrocītos, turklāt līmenī, kas ir aptuveni 3 reizes augstāks par tā līmeni plazmā.

#### Biotransformācija

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts galvenokārt nemainīta savienojuma formā.

### Eliminācija

Terminālā eliminācijas fāzē hidrohlortiazīds tiek izvadīts no plazmas ar vidējo eliminācijas pusperiodu 6-15 h. Pēc atkārtotu devu lietošanas hidrohlortiazīda kinētika nemainās, un, lietojot vienu reizi dienā, akumulācija ir minimāla. Vairāk nekā 95% absorbētās hidrohlortiazīda devas tiek izvadīti nemainītā formā ar urīnu. Renālo klīrensu veido pasīva filtrācija un aktīva sekrēcija nierēs kanāliņā.

### Īpašas pacientu grupas

#### Bērni (jaunāki par 18 gadiem)

Dati par farmakokinētiku bērniem nav pieejami.

#### Gados veci cilvēki (65 gadus veci un vecāki)

Laiks līdz maksimālās amlodipīna koncentrācijas sasniegšanai plazmā jauniem un gados veciem pacientiem ir līdzīgs. Gados veciem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence mazināties, izraisot zemlīknes laukuma (AUC) un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Valsartāna sistēmiskā ietekme AUC gados vecākiem cilvēkiem ir par 70% augstāka nekā gados jaunākiem cilvēkiem, tādēļ, paaugstinot devu, jāievēro piesardzība.

Sistēmiskā valsartāna kopējā iedarbība gados veciem cilvēkiem ir nedaudz lielāka nekā jauniem cilvēkiem, taču pierādīts, ka tam nav klīniskas nozīmes.

Ierobežoti dati liecina, ka hidrohlortiazīda sistēmiskais klīrenss gan veseliem gados vecākiem pacientiem, gan gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju ir mazāks nekā jauniem veseliem brīvprātīgajiem.

Tā kā visas trīs aktīvās vielas vienlīdz labi panes gan jaunāki, gan gados veci pacienti, ieteicama normālas devas lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku nozīmīgi neietekmē. Kā sagaidāms savienojumam, kura nieru klīrenss ir tikai 30% no kopējā plazmas klīrensa, sakarību starp nieru darbību un valsartāna sistēmisko iedarbību nekonstatēja.



Tādēļ pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru darbības traucējumiem terapiju var sākt ar parastajām sākumdevām (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumu gadījumā hidrohlortiazīda vidējais maksimālais plazmas līmenis un AUC vērtības palielinās, un izdalīšanas ātrums ar urīnu samazinās. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota hidrohlortiazīda AUC palielināšanās 3 reizēs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota AUC palielināšanās 8 reizēs. Dafiro HCT ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, anūriju un tiem, kuriem tiek veikta dialīze (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā AUC palielinās par aptuveni 40-60%. Caurmērā pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu hronisku aknu slimību valsartāna ietekme (nosakot pēc AUC vērtībām) ir divreiz lielāka nekā veselīgiem brīvprātīgiem (līdzīga vecuma, dzimuma un ķermeņa masas cilvēkiem). Tā kā Dafiro HCT satur valsartānu, tās ir kontrindicētas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Amlodipīns/Valsartāns/Hidrohlortiazīds

Dažādos amlodipīna, valsartāna, hidrohlortiazīda, valsartāna/hidrohlortiazīda, amlodipīna/valsartāna un amlodipīna/valsartāna/hidrohlortiazīda (Dafiro HCT) ne-klīniskajos drošuma pētījumos ar vairāku sugu dzīvniekiem netika iegūti pierādījumi par vispārēju toksisku darbību vai toksisku ietekmi uz mērķa orgāniem, kas nevēlami ietekmētu Dafiro HCT izstrādi klīniskai lietošanai cilvēkiem.

Līdz 13 nedēļas ilgi ne-klīniskie amlodipīna/valsartāna/hidrohlortiazīda drošuma pētījumi tika veikti ar žurkām. Kombinācija žurkām izraisīja sagaidāmu eritrocītu masas (eritrocītu, hemoglobīna, hematokrīta un retikulocītu) mazināšanos, urīnvielas līmeņa paaugstināšanos serumā, kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā, kālija līmeņa paaugstināšanos serumā, jukstaglomerulāru (JG) hiperplāziju nierē un perēkļveida eroziju kuņģa dziedzeru daļā. Pēc 4 nedēļas ilga atkopšanās posma šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas un tika uzskatītas par pārspīlētu farmakoloģisko iedarbību.

Amlodipīna/valsartāna/hidrohlortiazīda kombinācijas genotoksiskās vai kancerogēnās īpašības nav pārbaudītas, jo nav pierādījumu, ka šīs vielas, kas tirgū bijušas ļoti ilgi, kādā veidā mijiedarbotos. Taču atsevišķi pārbaudītas amlodipīna, valsartāna un hidrohlortiazīda genotoksiskās un kancerogēnās īpašības, iegūstot negatīvu rezultātu.

#### Amlodipīns

##### Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktivitātes pētījumi žurkām un pelēm ir parādījuši aizkavētu dzemdību datumu, ilgstošas dzemdības un samazinātu mazuļu dzīvildzi, lietojot devas, kas ir apmēram 50 reizes lielākas par maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, rēķinot uz mg/kg.

##### Ietekme uz fertilitāti

Žurkām, kuras tika ārstētas ar amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devā līdz 10 mg/kg/dienā (kas bija 8 reizes\* vairāk par augstāko ieteicamo devu cilvēkiem 10 mg aprēķinot uz mg/m<sup>2</sup>), netika pierādīts nelabvēlīgs efekts uz auglību. Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņi tika ārstēti 30 dienas ar amlodipīna besilātu devā, kas salīdzināma ar cilvēka devu, pamatojoties uz mg/kg, tika konstatēta folikulu stimulējošā hormona un testosterona pazemināta koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatīdu skaits Sertoli šūnās.

### Karcinoģenitāte, mutāģenitāte

Žurkas un peles terapijā kopā ar barību divus gadus saņēma amlodipīnu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg/dienā, karcinoģenitātes esamība šajā pētījumā netika pierādīta. Augstākā deva (žurkām dubulti\* un pelēm atbilstoši augstākai ieteicamai klīniskai devai 10 mg aprēķinot uz mg/m<sup>2</sup>) bija tuvu augstākai panesamai devai pelēm, bet ne žurkām.

Pētījumi par mutāģenitāti neuzrādīja zāļu efektu ne ģēnu, ne hromosomu līmenī.

\* Pamatojoties uz pacienta svaru 50 kg.

### Valsartāns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām, lietojot maternālo toksisko devu (600 mg/kg/dienā) grūtniecības pēdējā trimestra un laktācijas periodā, pēcnācējiem tika konstatēta nedaudz samazināta dzīvildze, mazāks svara pieaugums un neliela attīstības aizkavēšanās (vēlāka ausu gliemežnīcu un ārējā dzirdes kanāla atvēršanās) (skatīt 4.6 apakšpunktu). Šīs žurkām izmantotās devas (600 mg/kg/dienā) apmēram 18 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz mg/m<sup>2</sup> (aprēķinot izmanto iekšķīgi lietojamo devu 320 mg/dienā, pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Neklīniskajos drošības pētījumos lielas valsartāna devas (200 līdz 600 mg/kg ķermeņa masas) žurkām izraisīja sarkano asinsķermenīšu rādītāju (eritrocītu, hemoglobīna, hematokrīta) samazināšanos un nieru hemodinamikas izmaiņas (nedaudz palielinātu urīnvielas slāpekļa koncentrāciju asinīs un nieru urīnvadu hiperplāziju un bazofīliju tēviņiem). Šīs žurkām izmantotās devas (200 un 600 mg/kg/dienā) apmēram 6 un 18 reizes pārsniedz maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu, pamatojoties uz mg/m<sup>2</sup> (aprēķinot izmanto iekšķīgi lietojamo devu 320 mg/dienā, pacientam ar ķermeņa masu 60 kg).

Salīdzināmas devas lietojot pērtiķiem, tika konstatētas līdzīgas, tomēr smagākas izmaiņas, īpaši nierēs, kur izmaiņu rezultātā attīstījās nefropātija, ieskaitot palielinātu urīnvielas un kreatinīna koncentrāciju.

Abām sugām tika novērota nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofija. Tika secināts, ka visas izmaiņas izraisīja valsartāna farmakoloģiskā iedarbība, kas, īpaši pērtiķiem, radīja ilgstošu hipotensiju. Lietojot ārstnieciskās devas cilvēkiem, netika novērota saistība ar nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

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

#### Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze

Krospovidons

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Magnija stearāts

#### Apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 4000

Talks

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

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze  
Krospovidons  
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds  
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze  
Makrogols 4000  
Talks  
Titāna dioksīds (E171)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze  
Krospovidons  
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds  
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze  
Makrogols 4000  
Talks  
Titāna dioksīds (E171)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze  
Krospovidons  
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds  
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze  
Makrogols 4000  
Talks  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze  
Krospovidons  
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds  
Magnija stearāts

### Apvalks

Hipromeloze

Makrogols 4000

Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PVDH blisteri. Vienā blisterī ir 7, 10 vai 14 apvalkotās tabletes.

Iepakojuma lielums: 14, 28, 30, 56, 90, 98 vai 280 apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi pa 280 apvalkotajām tabletēm, kurus veido 20 kastītes (katrā kastītē ir 14 tabletes).

PVH/PVDH perforēti blisteri ar vienu devu kontūrligzdā lietošanai slimnīcā.

Iepakojuma lielums: 56, 98 vai 280 apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojumi pa 280 apvalkotajām tabletēm, kurus veido 4 kastītes (katrā kastītē ir 70 tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

EU/1/09/574/001-012

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

EU/1/09/574/013-024

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes

EU/1/09/574/025-036

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes

EU/1/09/574/037-048

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes

EU/1/09/574/049-060

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada 4. novembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 30. jūnijs.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Vācija

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

<b>Reģistrācijas nosacījumi</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina to ražoto zāļu izgatavošanai paredzēto zāļu vielu ražošanas procesu pārskatīšana, lai apzinātu iespējamus N-nitrozoamīnu rašanās riskus un nepieciešamības gadījumā ieviestu tajos izmaiņas nolūkā maksimāli samazināt kontamināciju ar nitrozoamīniem.	2 gadu laikā pēc Komisijas lēmuma
Attiecībā uz visiem N-nitrozoamīniem reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina tā ražoto zāļu izgatavošanai paredzēto zāļu vielu kontroles stratēģijas ieviešana.	Komisijas lēmuma pieņemšanas brīdī

Attiecībā uz N-nitrozodimetilamīnu (NDMA) un N-nitrozodietilamīnu (NDEA) reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāievieš šādas zāļu vielu specifikācijas:

1) 2 gadu pārejas periodā ir jāievieš teksta turpinājumā norādītie maksimāli pieļaujamie NDMA un NDEA daudzumi:

Zāļu viela*	Maks. diennakts deva (mg)	NDEA Pieļaujamais daudzums (ng) diennaktī	NDEA Pieļaujamais daudzums (ppm) aktīvajā farmaceutiskajā vielā	NDMA Pieļaujamais daudzums (ng) diennaktī	NDMA Pieļaujamais daudzums (ppm) aktīvajā farmaceutiskajā vielā
Valsartāns	320	26,5	0,082	96,0	0,300
Losartāns	150	26,5	0,177	96,0	0,640
Olmesartāns	40	26,5	0,663	96,0	2,400
Irbesartāns	300	26,5	0,088	96,0	0,320
Kandesartāns	32	26,5	0,820	96,0	3,000

\* Šie pieļaujamie daudzumi neattiecas uz partijām, kurās vienlaikus konstatēts vairāk nekā viens no iepriekš minētajiem N-nitrozoamīniem; šādas partijas ir uzskatāmas par brāķi.

2) Pēc 2 gadu pārejas perioda ir jāievieš maksimālais pieļaujamais NDMA un NDEA daudzums 0,03 ppm.

Komisijas lēmuma pieņemšanas brīdī

2 gadu laikā pēc Komisijas lēmuma



### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBA VIENAM IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes  
280 apvalkotās tabletes  
56 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)  
98 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)  
280 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/001	14 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/002	28 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/003	30 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/004	56 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/005	90 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/006	98 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/007	280 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/008	56 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)
EU/1/09/574/009	98 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)
EU/1/09/574/010	280 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojums. Nedrīkst pārdot atsevišķi.  
70 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojums. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/012	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 20 iepakojumi pa 14 tabletēm)
EU/1/09/574/011	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 4 iepakojumi pa 70 tabletēm) (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 280 (20 kastītes pa 14) apvalkotās tabletes.  
Vairāku kastīšu iepakojums: 280 (4 kastītes pa 70x1) apvalkotās tabletes.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/012	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 20 iepakojumi pa 14 tabletēm)
EU/1/09/574/011	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 4 iepakojumi pa 70 tabletēm) (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBA VIENAM IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes  
280 apvalkotās tabletes  
56 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)  
98 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)  
280 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/013	14 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/014	28 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/015	30 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/016	56 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/017	90 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/018	98 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/019	280 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/020	56 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)
EU/1/09/574/021	98 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)
EU/1/09/574/022	280 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojums. Nedrīkst pārdot atsevišķi.  
70 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojums. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/024	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 20 iepakojumi pa 14 tabletēm)
EU/1/09/574/023	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 4 iepakojumi pa 70 tabletēm) (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 280 (20 kastītes pa 14) apvalkotās tabletes.  
Vairāku kastīšu iepakojums: 280 (4 kastītes pa 70x1) apvalkotās tabletes).

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/024	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 20 iepakojumi pa 14 tabletēm)
EU/1/09/574/023	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 4 iepakojumi pa 70 tabletēm) (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBA VIENAM IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes  
280 apvalkotās tabletes  
56 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)  
98 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)  
280 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/025	14 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/026	28 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/027	30 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/028	56 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/029	90 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/030	98 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/031	280 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/032	56 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)
EU/1/09/574/033	98 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)
EU/1/09/574/034	280 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.  
70x1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/036	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 20 iepakojumi pa 14 tabletēm)
EU/1/09/574/035	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 4 iepakojumi pa 70 tabletēm) (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

280 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojums: 280 (20 kastītes pa 14) apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojums: 280 (4 kastītes pa 70x1) apvalkotās tabletes.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.



Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/036	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 20 iepakojumi pa 14 tabletēm)
EU/1/09/574/035	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 4 iepakojumi pa 70 tabletēm) (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBA VIENAM IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes  
280 apvalkotās tabletes  
56 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)  
98 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)  
280 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/037	14 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/038	28 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/039	30 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/040	56 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/041	90 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/042	98 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/043	280 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/044	56 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)
EU/1/09/574/045	98 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)
EU/1/09/574/046	280 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.  
70x1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/048	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 20 iepakojumi pa 14 tabletēm)
EU/1/09/574/047	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 4 iepakojumi pa 70 tabletēm) (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums:280 (20 kastītes pa 14) apvalkotās tabletes.

Vairāku kastīšu iepakojums:280 (4 kastītes pa 70x1) apvalkotās tabletes.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/048	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 20 iepakojumi pa 14 tabletēm)
EU/1/09/574/047	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 4 iepakojumi pa 70 tabletēm) (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KARTONA KĀRBA VIENAM IEPAKOJUMAM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 320 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes  
280 apvalkotās tabletes  
56 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)  
98 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)  
280 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/049	14 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/050	28 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/051	30 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/052	56 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/053	90 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/054	98 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/055	280 apvalkotās tabletes
EU/1/09/574/056	56 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)
EU/1/09/574/057	98 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)
EU/1/09/574/058	280 x 1 apvalkotā tablete (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 320 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.  
70x1 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/060	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 20 iepakojumi pa 14 tabletēm)
EU/1/09/574/059	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 4 iepakojumi pa 70 tabletēm) (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viena tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 320 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 280 (20 kastītes pa 14) apvalkotās tabletes.  
Vairāku kastīšu iepakojums: 280 (4 kastītes pa 70x1) apvalkotās tabletes.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/574/060	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 20 iepakojumi pa 14 tabletēm)
EU/1/09/574/059	280 apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, 4 iepakojumi pa 70 tabletēm) (vienas devas iepakojums)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes  
*amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes *amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu..

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Dafiro HCT un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dafiro HCT lietošanas
3. Kā lietot Dafiro HCT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dafiro HCT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Dafiro HCT un kādam nolūkam tās lieto**

Dafiro HCT tabletes satur trīs vielas, ko sauc par amlodipīnu, valsartānu un hidrohlortiazīdu. Visas šīs vielas palīdz kontrolēt paaugstinātu asinsspiedienu.

- Amlodipīns pieder pie vielu grupas, ko sauc par "kalcija kanālu blokatoriem". Amlodipīns aptur kalcija ieplūšanu asinsvadu sienā, kas savukārt aptur asinsvadu sašaurināšanos.
- Valsartāns pieder pie zāļu grupas, ko sauc par "angiotenzīna II receptoru antagonistiem". Angiotenzīna II sintezē organisms, un tas liek asinsvadiem sašaurināties, tādējādi palielinot asinsspiedienu. Valsartāns darbojas, bloķējot angiotenzīna II ietekmi.
- Hidrohlortiazīds pieder pie savienojumu grupas, ko sauc par "tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem". Hidrohlortiazīds pastiprina urīna izdalīšanos, kas arī pazemina asinsspiedienu.

Visu trīs mehānismu ietekmē asinsvadi atslābst un asinsspiediens pazeminās.

Dafiro HCT lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem asinsspiediens jau tiek kontrolēts, lietojot amlodipīnu, valsartānu un hidrohlortiazīdu, un kuriem labvēlīgu ietekmi iespējams panākt, lietojot vienu tableti, kas satur visus trīs savienojumus.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Dafiro HCT lietošanas**

**Nelietojiet Dafiro HCT šādos gadījumos**

- Ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Grūtniecības sākumā no Dafiro HCT lietošanas ieteicams izvairīties – skatīt apakšpunktu "Grūtniecība".)
- ja Jums ir alerģija pret amlodipīnu vai jebkuriem citiem kalcija kanālu blokatoriem, valsartānu, hidrohlortiazīdu vai citām no sulfonamīda atvasinātām zālēm (medikamentiem krūšu vai urīnceļu infekcijas ārstēšanai), vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums var būt alerģija, nelietojiet Dafiro HCT un pārrunājiet to ar savu ārstu.
- ja Jums ir aknu slimība, mazo žults ceļu destrūcija aknās (biliāra ciroze), kas izraisa žults uzkrāšanos aknās (holestāze).
- ja Jums ir **smagi** nieru darbības traucējumi vai Jums veic dialīzi.
- ja Jums neveidojas urīns (anūrija).

- ja, neraugoties uz ārstēšanu, lai paaugstinātu kālija vai nātrija līmeni Jūsu asinīs, kālija vai nātrija līmenis Jūsu asinīs ir zemāks nekā normāli.
- ja, neraugoties uz ārstēšanu, lai pazeminātu kalcija līmeni Jūsu asinīs, kalcija līmenis Jūsu asinīs ir augstāks nekā normāli.
- ja Jums ir podagra (urīnskābes kristāli locītavās).
- ja Jums ir stipri pazemināts asinsspiediens (hipotensija).
- ja Jums ir aortas sirds vārstuļa sašaurinājums (aortas atveres stenoze) vai kardiogēns šoks (stāvoklis, kad Jūsu sirds nespēj piegādāt pietiekoši daudz asiņu ķermenim).
- ja Jums ir sirds mazspēja pēc miokarda infarkta.
- ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēts ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

**Ja kāds no iepriekš minētajiem faktiem attiecas uz Jums, nelietojiet Dafiro HCT un pastāstiet par to savam ārstam.**

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Dafiro HCT lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- Ja Jūsu asinīs ir zems kālija vai magnija līmenis (ar vai bez simptomiem, piemēram, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, sirds ritma izmaiņas).
- ja Jums ir zems nātrija līmenis asinīs (ar vai bez simptomiem, piemēram, nogurums, apjukums, muskuļu raustīšanās, krampji).
- ja Jūsu asinīs ir augsts kalcija līmenis (ar vai bez simptomiem, piemēram, slikta dūša, vemšana, aizcietējumi, sāpes vēderā, bieža urinācija, slāpes, muskuļu vājums un raustīšanās).
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi, veikta nieres transplantācija vai esat informēts, ka Jūsu nieru artērijas ir sašaurinātas.
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi.
- ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja vai koronāro artēriju slimība, īpaši tad, ja Jums parakstīta maksimālā Dafiro HCT deva (10 mg/320 mg/25 mg).
- ja Jums ir bijis miokarda infarkts. Uzmanīgi sekojiet Jūsu ārsta rekomendācijām par pirmās devas lietošanu. Jūsu ārsts var pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas.
- ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir sirds vārstuļa sašaurinājums (ko sauc par "aortālu vai mitrālu stenozi") vai ka Jūsu sirds muskuļa biezums ir patoloģiski palielināts (ko sauc par "obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju").
- ja Jums ir aldosteronisms. Tā ir slimība, kuras gadījumā virsnieru dziedzeri izstrādā pārāk daudz hormona aldosterona. Ja šis fakts attiecas uz Jums, Dafiro HCT lietošana nav ieteicama.
- ja Jums ir slimība, ko sauc par sistēmisko sarkano vilkēdi (*lupus* jeb SLE).
- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis Jūsu asinīs).
- ja Jūsu asinīs ir augsts holesterīna vai triglicerīdu līmenis.
- ja pēc saules iedarbības Jums rodas ādas reakcija, piemēram, izsitumi.
- ja Jums ir bijusi alerģiska reakcija pret citām zālēm paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai vai diurētiskiem līdzekļiem (zāļu grupa, ko sauc arī par "urīndzenošajām tabletēm") īpaši gadījumā, ja Jums ir astma un alerģijas.
- ja Jūs esat bijis slims (Jums ir vemšana vai caureja).
- ja Jums ir bijis pietūkums, īpaši sejas un rīkles citu zāļu (tai skaitā angiotenzīnu konvertējoša enzīma inhibitoru) lietošanas laikā. Ja Jums rodas šie simptomi, pārtrauciet Dafiro HCT lietošanu un nekavējoties sazinieties ar Jūsu ārstu. Jūs nekad nedrīkst lietot Dafiro HCT vēlreiz.
- ja Dafiro HCT lietošanas laikā Jums rodas reibonis un/vai ģībonis, cik ātri vien iespējams, pastāstiet par to savam ārstam.
- ja Jums pasliktinās redze vai rodas sāpes acīs. Iepriekšminētos simptomus var izraisīt paaugstināts acs spiediens un tie var attīstīties dažu stundu līdz vienas nedēļas laikā pēc Dafiro HCT lietošanas. Ja netiek veikta šo simptomu ārstēšana, tas var izraisīt pastāvīgu redzes zudumu.
- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:

- AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
- aliskirēnu.
- ja Jums ir bijis ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. Dafiro HCT lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Dafiro HCT šādos gadījumos”.

### **Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to savam ārstam.**

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), pastāstiet par to savam ārstam. Dafiro HCT nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt apakšpunktu "Grūtniecība un zīdīšanas periods").

### **Bērni un pusaudži**

Dafiro HCT lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

### **Gados vecāki cilvēki (no 65 gadu vecuma)**

Dafiro HCT var lietot arī cilvēki no 65 gadu vecuma tādā pat devā kā citi pieaugušie un tādā pat veidā kā atsevišķas kombinācijas komponentes, ko sauc par amlodipīnu, valsartānu un hidrohlortiazīdu. Gados vecākiem cilvēkiem, it īpaši tiem, kuri lieto maksimālo Dafiro HCT devu (10 mg/320 mg/25 mg), regulāri jāpārbauda asinsspiediens.

### **Citas zāles un Dafiro HCT**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošana. Tas ir īpaši svarīgi, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

#### Nelietojiet kopā ar:

- litiju (zālēm, ko lieto dažu depresijas veidu ārstēšanai);
- zālēm vai līdzekļiem, kas palielina kālija daudzumu asinīs. Tiem pieskaita kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošu sāls aizstājējus, kāliju saudzējošas zāles un heparīnu;
- AKE inhibitoriem vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Dafiro HCT šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

#### Piesardzība jāievēro, lietojot kopā ar:

- alkoholu, miega līdzekļiem un anestēzijas līdzekļiem (zāles, kas ļauj pacientiem veikt ķirurģiskas operācijas un citas procedūras);
- amantadīnu (līdzekli parkinsonisma ārstēšanai, ko izmanto arī noteiktu vīrusu izraisītu slimību profilaksei vai ārstēšanai);
- antiholīnērgiskiem līdzekļiem (zālēm, ko lieto dažādu traucējumu, piemēram, kuņģa-zarnu trakta spazmu, urīnpūšļa spazmu, astmas, šūpes slimības, muskuļu spazmu, Parkinsona slimības, ārstēšanai, kā arī par palīg līdzekli anestēzijas panākšanai);
- pretkrampju līdzekļiem un garastāvokli stabilizējošiem līdzekļiem, ko izmanto epilepsijas un bipolāru traucējumu terapijā (piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, fosfenitoīnu, primidonu);
- kolestiramīnu, kolestipolu vai citiem sveķiem (savienojumus, ko lieto galvenokārt paaugstināta lipīdu līmeņa ārstēšanai asinīs);
- simvastatīnu (zāles, ko lieto, lai kontrolētu augstu holesterola līmeni);

- ciklosporīnu (zāles, ko lieto transplantācijas gadījumā, lai novērstu orgāna atgrūšanu, vai citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai atopiskā dermatīta gadījumā);
- citotoksiskām zālēm (lieto vēža ārstēšanai) tādām kā metotreksāts vai ciklofosfamīds;
- digoksīnu vai citiem sirds glikozīdiem (zālēm sirds slimību ārstēšanai);
- verapamilu, diltiazēmu (sirds zāles);
- jodu saturošām kontrastvielām (vielām, kas tiek izmantotas izmeklējumos attēlu iegūšanai);
- zālēm cukura diabēta ārstēšanai (perorāliem līdzekļiem, piemēram, metformīnu, vai insulīniem);
- zālēm podagras ārstēšanai, piemēram, allopurinolu;
- zālēm, kuras var paaugstināt cukura līmeni asinīs (beta blokatoriem, diazoksīdiem);
- zālēm, kas var izraisīt “*torsades de pointes*” (neregulāra sirds darbība), piemēram, antiaritmiskiem līdzekļiem (zālēm sirds slimību ārstēšanai) un dažiem antipsihotiskiem līdzekļiem;
- zālēm, kas var samazināt nātrija daudzumu asinīs, piemēram, antidepresantiem, antipsihotiskiem līdzekļiem, pretepilepsijas līdzekļiem;
- zālēm, kas var samazināt kālija daudzumu asinīs, piemēram, diurētiskiem līdzekļiem (urīndzenošām tabletēm), kortikosteroīdiem, caurejas līdzekļiem, amfotericīnu vai penicilīnu G;
- zālēm asinsspiediena paaugstināšanai tādām kā adrenalīns vai noradrenalīns;
- zālēm, ko lieto HIV/AIDS ārstēšanai (piemēram, ritonavīru, indinavīru, nelfinavīru);
- zālēm, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazolu, itraconazolu);
- zālēm, ko lieto barības vada čūlu un iekaisuma ārstēšanai (karbenoksolonu);
- zālēm sāpju vai iekaisuma mazināšanai, īpaši nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), arī selektīviem ciklooksigenāzes 2 inhibitoriem (COX – 2 inhibitoriem);
- muskuļu relaksantiem (zālēm, kuras izmanto muskuļu atslabšanai operācijas laikā);
- nitroglicerīnu un citiem nitrātiem vai citām vielām, ko sauc par "vazodilatatoriem";
- citām zālēm paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, arī metildopai;
- rifampicīnu (ko lieto, piemēram, tuberkulozes ārstēšanai), eritromicīnu, klaritromicīnu (antibiotikas);
- divšķautņu asinszāli;
- dantrolēnu (infūzija, kuru lieto pie ķermeņa temperatūras krasām novirzēm no normas);
- D vitamīnu un kalcija sāļiem.

### **Dafiro HCT kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu**

Greipfrūtu un greipfrūtu sulu nedrīkst lietot uzturā cilvēkiem, kuriem parakstītas Dafiro HCT. Tas ir tāpēc, ka greipfrūts un greipfrūtu sula var izraisīt aktīvas vielas jeb amlodipīna līmeņa paaugstināšanos asinīs, kas, savukārt, var izraisīt neprognozējamu Dafiro HCT asinsspiediena pazeminoša efekta pastiprināšanos. Pirms alkohola lietošanas konsultējieties ar ārstu. Alkoholiski dzērieni var izraisīt pastiprinātu asinsspiediena pazemināšanos un/vai palielināt reiboņa vai ģīboņa risku.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece (vai Jums varētu būt iestājusies grūtniecība), **pastāstiet par to savam ārstam**. Konstatēts, ka amlodipīns izdalās mātes pienā nelielā daudzumā. Parasti Jūsu ārsts Jums ieteiks pārtraukt Dafiro HCT lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, un ieteiks Jums Dafiro HCT vietā lietot citas zāles. Dafiro HCT nav ieteicams lietot grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot, ja grūtniecība ilgst vairāk nekā 3 mēnešus, jo lietošana pēc grūtniecības trešā mēneša var nodarīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam.

#### Barošana ar krūti

**Pastāstiet savam ārstam**, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties uzsākt barošanu ar krūti. Dafiro HCT nav ieteicams mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles var izraisīt reiboni, miegainību, sliktu dūšu vai galvassāpes. Ja Jums rodas šādi simptomi, nevadiet transportlīdzekli un neizmantojiet instrumentus vai neapkalpojiet mehānismus.

### **3. Kā lietot Dafiro HCT**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Tas Jums palīdzēs sasniegt vislabākos rezultātus un mazināt blakusparādību risku.

Dafiro HCT parastā deva ir **viena tablete** dienā.

- Ieteicams lietot medikamentu vienā un tai pašā laikā katru dienu. Labākais laiks zāļu lietošanai ir rīts.
- Norijiet tableti, uzdzerot glāzi ūdens.
- Jūs varat lietot Dafiro HCT kopā ar maltīti vai neatkarīgi no ēdienreizes. Nelietojiet Dafiro HCT kopā ar greipfrūtu vai greipfrūtu sulu.

Atkarībā no Jūsu reakcijas pret ārstēšanu, Jūsu ārsts var ieteikt Jums lielāku vai mazāku devu.

Nepārsniedziet parakstīto devu.

#### **Ja esat lietojis Dafiro HCT vairāk nekā noteikts**

Ja nejauši esat ieņēmis pārāk daudz Dafiro HCT tablešu, nekavējoties paziņojiet par to ārstam. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Dafiro HCT**

Ja esat aizmirsis ieņemt šīs zāles, ieņemiet tās, tiklīdz atceraties, un tad lietojiet nākamo devu parastā laikā. Tomēr, ja gandrīz ir pienācis laiks lietot nākamo devu, Jums vienkārši jālieto nākamā tablete parastajā laikā. **Nelietojiet** dubultu devu (divas tabletes uzreiz), lai aizvietotu aizmirsto tableti.

#### **Ja pārtraucat lietot Dafiro HCT**

Dafiro HCT lietošanas pārtraukšana var izraisīt Jūsu slimības pasliktināšanos. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien Jūsu ārsts to nav norādījis.

#### **Vienmēr lietojiet šīs zāles – pat tad, ja jūtaties labi**

Cilvēki, kuriem ir paaugstināts asinsspiediens, bieži nepamana nekādas pazīmes. Daudzi var justies labi. Tādēļ ir ļoti svarīgi, lai Jūs lietotu savas zāles tieši tā, kā Jums to norādījis ārsts, lai gūtu labākos rezultātus un samazinātu blakusparādību risku. Apmeklējiet plānotās ārsta vizītes arī tad, ja jūtaties labi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tāpat kā jebkurai trīs aktīvo vielu kombinācijai, nevar izslēgt blakusparādības, kas saistītas katru atsevišķo sastāvdaļu. Nevēlamās blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots pēc vienas no Dafiro HCT trīs aktīvo sastāvdaļu (amlodipīna, valsartāna un hidrohlortiazīda) lietošanas, uzskaitītas zemāk un var attīstīties pēc Dafiro HCT lietošanas.



**Dažas blakusparādības var būt nopietnas, un to gadījumā nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība**

**Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja zāļu lietošanas laikā novērojat jebkuru no tālāk minētajām nopietnām blakusparādībām:**

*Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):*

- reibonis
- pazemināts asinsspiediens (ģīboņa sajūta, reibonis, pēkšņs apziņas zudums)

*Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem):*

- ievērojami mazināta urīna izdalīšanās (nieru funkcijas traucējumi)

*Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):*

- spontāna asiņošana
- neregulāra sirdsdarbība
- aknu darbības traucējumi

*Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 000 cilvēkiem):*

- pēkšņa sēkšana, sāpes krūtīs, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana
- acu plakstiņu, sejas vai lūpu pietūkums
- mēles un kakla pietūkums, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu
- smagas ādas reakcijas, ieskaitot spēcīgus ādas izsitumus, nātreni, ādas apsārtumu pa visu ķermeni, stipru niezi, čūlas, ādas lobīšanos un pietūkumu, gļotādu iekaisumu (Stīvensa Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze) vai citas alerģiskas reakcijas
- sirdslēkme
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas var izsaukt stipras sāpes vēderā un mugurā, ko pavada ļoti slikta pašsajūta
- nespēks, zilumu veidošanās, drudzis un biežas infekcijas
- stīvums

**Citas blakusparādības var būt:**

*Ļoti bieži (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):*

- zems kālija līmenis asinīs
- paaugstināts lipīdu līmenis asinīs

*Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):*

- miegainība
- sirdsklauves (sajūtama sirdsdarbība)
- pietvīkums
- potīšu pietūkums (tūska)
- sāpes vēderā
- diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas
- nogurums
- galvassāpes
- bieža urinēšana
- augsts urīnskābes līmenis asinīs
- zems magnija līmenis asinīs
- zems nātrijs līmenis asinīs
- reibonis, ģībonis, pieceļoties kājās
- samazināta ēstgriba
- slikta dūša un vemšana
- niezoši izsitumi un cita veida izsitumi
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju

*Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem):*

- ātra sirdsdarbība
- griešanās sajūta
- redzes traucējumi
- diskomforts vēderā
- sāpes krūtīs
- paaugstināts atlieku slāpekļa, kreatinīna un urīnskābes līmenis asinīs
- augsts kalcija, tauku vai nātrija līmenis asinīs
- pazemināts kālija līmenis asinīs
- smakojoša elpa
- caureja
- sausuma sajūta mutē
- ķermeņa masas palielināšanās
- ēstgribas zudums
- garšas sajūtas traucējumi
- muguras sāpes
- locītavu pietūkums
- muskuļu krampji/vājums/sāpes
- sāpes ekstremitātē
- nespēja normāli stāvēt vai staigāt
- vājums
- koordinācijas traucējumi
- reibonis, pieceloties stāvus vai pēc fiziskas slodzes
- enerģijas trūkums
- miega traucējumi
- nejutība vai tirpšana
- neiropātija
- pēkšņs, īslaicīgs apziņas zudums
- pazemināts asinsspiediens pēc piecelšanās
- klepus
- aizdusa
- rīkles kairinājums
- pārmērīga svīšana
- nieze
- pietūkums, apsārtums un sāpes pa vēnas gaitu
- ādas apsārtums
- trīce
- garastāvokļa pārmaiņas
- nemiers
- depresija
- bezmiegs
- garšas sajūtas izmaiņas
- ģībonis
- sāpju sajūtas zudums
- redzes traucējumi
- troksnis ausīs
- šķavas/tekošs deguns, ko izraisa deguna gļotādas iekaisums (rinīts)
- zarnu darbības traucējumi
- gremošanas traucējumi
- matu izkrišana
- niezoša āda
- ādas krāsas maiņa

- urinēšanas traucējumi
- pastiprināta nepieciešamība urinēt naktīs
- pastiprināts urinēšanas biežums
- diskomforta sajūta vai krūšu palielināšanās vīriešiem
- sāpes
- slikta pašsajūta
- svāra zudums

*Reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):*

- mazs trombocītu skaits asinīs (dažkārt ar asiņošanu vai asinsizplūdumu veidošanos zem ādas)
- cukurs urīnā
- augsts cukura līmenis asinīs
- diabētiskā metaboliskā stāvokļa pasliktināšanās
- diskomforta sajūta vēderā
- aizcietējums
- aknu darbības traucējumi, kas var rasties kopā ar ādas un acu dzelti vai tumši krāsotu urīnu (hemolītiskā anēmija)
- pastiprināta ādas jutība pret saules iedarbību
- purpurkrāsas plankumi uz ādas
- nieru darbības traucējumi
- apjukums

*Ļoti reti (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 000 cilvēkiem):*

- samazināts balto asins šūnu skaits
- samazināts trombocītu skaits, kas var izraisīt neparastus zilumus un asiņošanu (sarkano asins šūnu bojājums)
- smaganu pietūkums
- vēdera uzpūšanās (gastrīts)
- aknu iekaisums (hepatīts)
- dzeltena āda (dzelte)
- paaugstināti aknu enzīmu rādītāji, kas var ietekmēt dažus medicīniskos izmeklējumus
- pastiprināts muskuļu tonuss
- asinsvadu iekaisums, bieži ar izsitumiem uz ādas
- paaugstināta jutība pret gaismu
- traucējumi, kas apvieno stīvumu, trīsas un/ vai kustību traucējumus
- drudzis, sausums mutē vai čūlas mutes dobumā, biežākas infekcijas (asinīs nav leikocītu vai to ir ļoti maz)
- bāla āda, nogurums, elpas trūkums, tumšas krāsas urīns (hemolītiskā anēmija, patoloģiska eritrocītu noārdīšanās vai nu asinsvados, vai citur organismā)
- apjukums, nogurums, muskuļu raustīšanās un spazmas, paātrināta elpošana (hipohloriēmiska alkaloze)
- stipras sāpes vēdera augšdaļā (aizkuņģa dziedzera iekaisums)
- elpošanas grūtības ar drudzi, klepus, sēkšana, elpas trūkums (respiratorais distress, plaušu tūska, plaušu iekaisums)
- izsitumi uz sejas, locītavu sāpes, muskuļu slimības, drudzis (sarkanā vilkēde)
- asinsvadu iekaisums ar šādiem simptomiem – izsitumi, purpursarkani plankumi, drudzis (vaskulīts)
- smagas ādas slimības, kas izraisa izsitumus, ādas apsārtums, pūšļu veidošanās uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis (toksiska epidermāla nekrolīze)

Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- izmaiņas asins analīžu rezultātos, kas norāda uz nieru funkcijas traucējumiem, paaugstināts kālija līmenis asinīs, samazināts sarkano asins šūnu skaits
- izmainīti eritrocītu izmeklējuma testa rezultāti
- mazs noteikta veida leikocītu un trombocītu daudzums
- paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
- izmaiņas aknu darbības izmeklējumu rezultātos
- ievērojami mazināta urīna izdalīšanās
- asinsvadu iekaisums
- vājums, asinsizplūdumi un biežas infekcijas (aplastiskā anēmija)
- redzes pasliktināšanās vai sāpes acīs augsta spiediena dēļ (iespējamās akūtas slēgta kakta glaukomas pazīmes)
- elpas trūkums
- stipri samazināts urīna daudzums (iespējami nieru darbības traucējumi vai nieru mazspējas pazīmes)
- smaga ādas slimība, kura izraisa izsitumus, sarkanu ādu, pūšļu veidošanos uz lūpām, acīm vai mutes dobumā, ādas lobīšanos, drudzi (*Erythema multiforme*)
- muskuļu spazmas
- drudzis (pireksija)
- pūslīši uz ādas (stāvokļa, ko sauc par bullozu dermatītu, pazīme)
- ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis).

### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Dafiro HCT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet Dafiro HCT iepakojumu, kas ir bojāts vai bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Dafiro HCT satur

#### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes**

Dafiro HCT aktīvās vielas ir amlodipīns (amlodipīna besilāta veidā), valsartāns un hidrohlortiazīds. Viena apvalkotā tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze; krospovidons; koloidāls bezūdens silīcija dioksīds; magnija stearāts; hipromeloze, makrogols 4000, talks, titāna dioksīds (E171).

#### **Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes**

Dafiro HCT aktīvās vielas ir amlodipīns (amlodipīna besilāta veidā), valsartāns un hidrohlortiazīds. Viena apvalkotā tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze; krospovidons; koloidāls bezūdens silīcija dioksīds; magnija stearāts; hipromeloze, makrogols 4000, talks, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

#### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes**

Dafiro HCT aktīvās vielas ir amlodipīns (amlodipīna besilāta veidā), valsartāns un hidrohlortiazīds. Viena apvalkotā tablete satur 5 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze; krospovidons; koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, hipromeloze, makrogols 4000, talks, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

#### **Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes**

Dafiro HCT aktīvās vielas ir amlodipīns (amlodipīna besilāta veidā), valsartāns un hidrohlortiazīds. Viena apvalkotā tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 160 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze; krospovidons; koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, hipromeloze, makrogols 4000, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

#### **Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes**

Dafiro HCT aktīvās vielas ir amlodipīns (amlodipīna besilāta veidā), valsartāns un hidrohlortiazīds. Viena apvalkotā tablete satur 10 mg amlodipīna (amlodipīna besilāta veidā), 320 mg valsartāna un 25 mg hidrohlortiazīda.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze; krospovidons; koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, hipromeloze, makrogols 4000, talks, dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

#### **Dafiro HCT ārējais izskats un iepakojums**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas tabletes ar uzdruku "NVR" vienā pusē un "VCL" otrā pusē.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir bāli dzeltenas, ovālas tabletes ar uzdruku "NVR" vienā pusē un "VDL" otrā pusē.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas tabletes ar uzdruku "NVR" vienā pusē un "VEL" otrā pusē.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir brūni dzeltenas, ovālas tabletes ar uzdruku "NVR" vienā pusē un "VHL" otrā pusē.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir brūni dzeltenas, ovālas tabletes ar uzdruku "NVR" vienā pusē un "VFL" otrā pusē.

Dafiro HCT pieejams iepakojumā pa 14, 28, 30, 56, 90, 98 vai 280 apvalkotajām tabletēm, vairāku kastīšu iepakojumā pa 280 tabletēm (ko veido 4 kastītes (katrā ir 70 tabletes), vai 20 kastītes (katrā ir 14 tabletes)), kā arī slimnīcas iepakojumos pa 56, 98 vai 280 tabletēm ar vienu perforētu blisteri ar atsevišķām devām.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.