

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan, och 12,5 mg hydroklortiazid.

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

Vita, ovala, bikonvexa tabletter med fasad kant, präglade med "NVR" på ena sidan och "VCL" på andra sidan.

### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter

Blekgula, ovala, bikonvexa tabletter med fasad kant, präglade med "NVR" på ena sidan och "VDL" på andra sidan.

#### Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Gula, ovala, bikonvexa tabletter med fasad kant, präglade med "NVR" på ena sidan och "VEL" på andra sidan.

#### Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Brungula, ovala, bikonvexa tabletter med fasad kant, präglade med "NVR" på ena sidan och "VHL" på andra sidan.

#### Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Brungula, ovala, bikonvexa tabletter med fasad kant, präglade med "NVR" på ena sidan och "VFL" på andra sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Behandling av essentiell hypertoni, som substitutionsbehandling, hos vuxna patienter vars blodtryck adekvat kontrolleras med en kombination av amlodipin, valsartan och hydroklortiazid (HCT), tagna antingen som enskilda komponenter eller som en enskild komponent och en fast kombination av två komponenter.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

Rekommenderad dos av Dafiro HCT är en tablett dagligen, som tas helst på morgonen.

Före byte till Dafiro HCT bör patienter kontrolleras på stabila doser av delkomponenterna som tas samtidigt. Dosen av Dafiro HCT bör baseras på doserna av de enskilda beståndsdelarna i kombinationen vid tidpunkten för byte.

Den högsta rekommenderade dosen Dafiro HCT är 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt njurfunktion*

Beroende på innehållet av hydroklortiazid är Dafiro HCT kontraindicerat för användning hos patienter med anuri (se avsnitt 4.3) och hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Beroende på innehållet av valsartan är Dafiro HCT kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). För patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas skall dosen valsartan inte överstiga 80 mg och därför är inte Dafiro HCT lämpligt för denna patientgrupp (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Någon dosrekommendation med amlodipin för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts. När man växlar hypertoni-patienter (se avsnitt 4.1) med nedsatt leverfunktion till Dafiro HCT, ska den lägsta tillgängliga dosen av fasta kombinationen användas.

### *Hjärtsvikt och kranskärlssjukdom*

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Dafiro HCT, särskilt vid den maximala dosen, hos patienter med hjärtsvikt och kranskärlssjukdom. Försiktighet rekommenderas hos patienter med hjärtsvikt och kranskärlssjukdom, särskilt vid den maximala dosen av Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

### *Äldre (≥65 år)*

Försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas hos äldre patienter, särskilt vid den maximala dosen av Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, eftersom tillgängliga data i denna patientpopulation är begränsade. När man växlar äldre hypertoni-patienter (se avsnitt 4.1) till Dafiro HCT, ska den lägsta tillgängliga dosen av fasta kombinationen användas.

### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Dafiro HCT i den pediatrika populationen (patienter under 18 års ålder) vid indikationen essentiell hypertoni.

### Administreringsätt

Oral användning.

Dafiro HCT kan tas med eller utan mat.

Tabletterna bör sväljas hela med lite vatten, vid samma tidpunkt på dagen och helst på morgonen.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot andra sulfonamidderivat, mot dihydropyridinderivat eller mot något hjälpämne, som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Nedsatt leverfunktion, biliär cirros eller gallstas.
- Gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anuri och patienter som genomgår dialys.
- Samtidig användning av Dafiro HCT och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Behandlingsresistent hypokalemi, hyponatremi, hyperkalcemi och symtomatisk hyperurikemi.
- Svår hypotoni.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Utflödeshinder i vänster kammare (t ex hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati och höggradig aortastenos).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

### Patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter

Överdriven hypotoni, inklusive ortostatisk hypotension, sågs hos 1,7 % av patienterna som behandlades med den högsta dosen av Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg) jämfört med 1,8 % för patienter med valsartan/hydroklortiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % av patienter med amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) och 0,2 % av patienter med hydroklortiazid/amlodipin (25 mg/10 mg) i en kontrollerad studie på patienter med måttlig till svår okomplicerad hypertoni.

Hos patienter med natriumförluster och/eller dehydrerade patienter, t ex de som får höga doser diuretika, kan symtomatisk hypotoni uppträda efter påbörjad behandling med Dafiro HCT. Dafiro HCT bör endast användas efter korrigering för eventuell, redan befintlig natrium-och/eller vätskebrist.

Om kraftig hypotoni inträffar med Dafiro HCT skall patienten placeras i ryggläge och om nödvändigt ges intravenös infusion av vanlig saltlösning. Behandlingen kan fortsätta så snart blodtrycket stabiliserats.

### Elektrolytförändringar i serum

#### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

I den kontrollerade studien av Dafiro HCT, balanserade de motverkande effekterna av valsartan 320 mg och hydroklortiazid 25 mg varandra ungefär på serumkalium hos många patienter. Hos andra patienter kan den ena eller den andra effekten vara dominerande. Periodiska bestämningar av serumelektrolyter för att upptäcka eventuell elektrolytobalans bör utföras med lämpliga mellanrum.

Regelbunden bestämning av serumelektrolyter och särskilt kalium, bör utföras med lämpliga mellanrum för att upptäcka eventuell elektrolytobalans, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer såsom nedsatt njurfunktion, behandling med andra läkemedel eller anamnes på tidigare elektrolytobalans.

#### Valsartan

Samtidig medicineringsmed kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika, saltersättningar innehållande kalium eller andra medel som kan höja kaliumnivåerna (heparin etc.) rekommenderas inte. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

#### Hydroklortiazid

Behandling med Dafiro HCT bör endast påbörjas efter korrigerings för hypokalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Dafiro HCT avbrytas tills kaliumbalansens korrigerings är stabil.

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigerings av tidigare hyponatremi. Vid allvarlig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Dafiro HCT, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremin.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

### Nedsatt njurfunktion

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Dafiro HCT används hos patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbunden övervakning av serumelektrolyter (inklusive kalium), kreatinin- och urinsyranivån i serum. Dafiro HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, anuri eller som genomgår dialys (se avsnitt 4.3).

Ingen dosjustering av Dafiro HCT är nödvändig till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Njurartärstenos

Dafiro HCT bör användas med försiktighet för att behandla hypertoni på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenosis vid en kvarvarande njure eftersom urea i blodet och serumkreatinin kan öka hos dessa patienter.

### Njurtransplantation

Det finns ännu ingen erfarenhet avseende säkerheten hos Dafiro HCT hos patienter som nyligen har genomgått njurtransplantation.

### Nedsatt leverfunktion

Valsartan elimineras till största delen oförändrat via gallan. Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion utan gallstas, är den högsta rekommenderade dosen av valsartan 80 mg och därför är inte Dafiro HCT lämpligt för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

### Angioödem

Angioödem, inklusive svullnad i struphuvudet och stämbanden, vilket orsakar luftvägsobstruktion och/eller svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga, har rapporterats hos patienter behandlade med valsartan. Några av dessa patienter hade tidigare upplevt angioödem med andra läkemedel, inklusive ACE-hämmare. Behandling med Dafiro HCT bör avbrytas omedelbart hos patienter som utvecklar angioödem och ska inte ges på nytt.

### Hjärtsvikt och kranskärslsjukdom/genomgången hjärtinfarkt

Som en följd av hämningen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan förändringar i njurfunktionen förväntas hos känsliga patienter. Hos patienter med svår hjärtsvikt, vars njurfunktion kan vara beroende av aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorantagonister orsakat oliguri och/eller progressiv azotemi samt (i sällsynta fall) akut njursvikt och/eller dödsfall. Liknande utfall har rapporterats med valsartan. Utvärdering av patienter med hjärtsvikt eller efter hjärtinfarkt ska alltid omfatta bedömning av njurfunktion.

I en placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med NYHA (New York Heart Association Classification) hjärtsvikt klass III och IV av icke-ischemisk etiologi rapporterades ökad förekomst av lungödem med amlodipin, trots att det inte var någon väsentlig skillnad i förekomsten av förvärrad hjärtsvikt, jämfört med placebo.

Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med hjärtsvikt och kranskärslsjukdom, särskilt vid den maximala dosen av Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, eftersom tillgängliga data i dessa patientgrupper är begränsad.

### Aorta- och mitralisstenos

Som vid alla andra kärlvidgande medel skall särskild försiktighet iakttas hos patienter med mitralisstenos eller betydande aortastenos som inte är höggradig.

## Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

## Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism bör ej behandlas med angiotensin II-antagonisten valsartan, eftersom deras renin-angiotensinsystem inte är aktiverat. Därför rekommenderas inte Dafiro HCT i denna population.

## Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

## Andra metabola störningar

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas.

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Dafiro HCT kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyreigt hos känsliga patienter.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Dafiro HCT är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerande av en på förhand existerande hyperkalcemi. Dafiro HCT ska sättas ut om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

## Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Dafiro HCT. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

## Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till en vecka från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust.

Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

### Allmänt

Försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare har visat överkänslighet mot andra angiotensin II-antagonister. Patienter med allergi och astma har större sannolikhet att få överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid.

### Äldre (≥65 år)

Försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas hos äldre patienter, särskilt vid den maximala dosen av Dafiro HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, eftersom tillgängliga data i denna patientpopulation är begränsade.

### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

### Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesionser ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av hydroklortiazid kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).



#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier mellan läkemedel har utförts med Dafiro HCT. Det innebär att bara information om läkemedelsinteraktioner, som är kända för de enskilda aktiva substanserna finns i detta avsnitt.

Det är dock viktigt att beakta att Dafiro HCT kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

Samtidig användning rekommenderas inte

<b>Enskild komponent i Dafiro HCT</b>	<b>Kända interaktioner med följande medel</b>	<b>Effekt av interaktioner med andra läkemedel</b>
Valsartan och hydroklortiazid	Litium	Reversibla ökningar av litiumkoncentrationerna i serum samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, inklusive valsartan eller tiazider. Eftersom njurclearance av litium reduceras av tiazider kan risken för litiumtoxicitet förmodligen ökas ytterligare med Dafiro HCT. Därför rekommenderas noggrann kontroll av litiumnivåerna i serum vid samtidig användning.
Valsartan	Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium och andra substanser som kan öka kaliumnivåerna	Om ett läkemedel som påverkar kaliumnivåerna anses nödvändigt i kombination med valsartan är frekvent kontroll av kaliumnivåerna i plasma tillrådlig.
Amlodipin	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

<b>Enskild komponent i Dafiro HCT</b>	<b>Kända interaktioner med följande medel</b>	<b>Effekt av interaktioner med andra läkemedel</b>
Amlodipin	<i>CYP3A4-hämmare</i> (t ex ketokonazol, itraconazol och ritonavir)	Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökning i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.
	<i>CYP3A4-inducerare</i> (antikonvulsiva [t ex karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin och <i>Hypericum perforatum</i> [Johannesört])	Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).
	<i>Simvastatin</i>	Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.
	<i>Dantrolen (infusion)</i>	Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.
Valsartan och hydroklortiazid	<i>Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra (&gt;3 g/dag) och icke-selektiva NSAID-medel</i>	NSAID-medel kan minska den blodtryckssänkande effekten av både angiotensin II-antagonister och hydroklortiazid när de ges samtidigt. Samtidig användning av Dafiro HCT och NSAID-medel kan även leda till en förvärrad njurfunktion och ökade serumkaliumnivåer. Vid inledningen av sådan behandling rekommenderas därför kontroll av njurfunktionen, liksom adekvat hydrering av patienten.
Valsartan	<i>Hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir)</i>	Resultaten av en undersökning <i>in vitro</i> med human levervävnad indikerar att valsartan är ett substrat för transportproteinet OATP1B1 för upptag i levern och för transportproteinet MRP2 för hepatiskt utflöde. Samtidig administrering av hämmare av transportproteinet för upptag (rifampicin, ciklosporin) eller transportproteinet för utflöde (ritonavir) kan öka den systemiska exponeringen för valsartan.

Hydroklortiazid	<i>Alkohol, barbiturater eller narkotika</i>	Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effekt (t ex genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiella ortostatisk hypotoni.
	<i>Amantadin</i>	Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.
	<i>Antikolinerga medel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet</i>	Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t ex atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.
	<i>Diabetesmedel (t ex insulin och perorala antidiabetika)</i> – <i>Metformin</i>	Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig.  Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.
	<i>Betareceptorblockerare och diazoxid</i>	Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.
	<i>Ciklosporin</i>	Samtidig behandling med ciklosporin kan öka risken för hyperurikemi och komplikationer av gikttyp.
	<i>Cytotoxiska medel</i>	Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t ex cyklofosfamid, metotrexat) och potentiella deras myelosuppressiva effekt.
	<i>Digitalisglykosider</i>	Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan uppträda som biverkningar och öka risken för digitalisinducerade hjärtarytmier.
	<i>Jodkontrastmedel</i>	Vid diuretika-inducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.
	<i>Jonbytarhartser (Resiner)</i>	Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.
	<i>Läkemedel som påverkar nivån av serumkalium</i>	Den hypokalemiska effekten av hydroklortiazid kan ökas av samtidig administrering av kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat eller antiarytmika. Om dessa läkemedel förskrivs tillsammans med kombinationen amlodipin-valsartan-hydroklortiazid rekommenderas övervakning av

	kaliumnivåerna i plasma.
<i>Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium</i>	Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iaktas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.
<i>Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes</i>	På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla <i>torsade de pointes</i> , i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.
<i>Läkemedel för behandling av gikt (probenecid, sulfipyrazon och allopurinol)</i>	Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja urinsyranivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfipyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiazididiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.
<i>Metyldopa</i>	Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och metyldopa.
<i>Icke-depolariserande muskelavslappande medel (t ex tubokurarin)</i>	Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av kurarederivat.
<i>Andra blodtryckssänkande läkemedel</i>	Tiazider förstärker den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel (t ex guanetidin, metyldopa, betablockerare, vasodilaterare, kalciumflödeshämmare, ACE-hämmare, ARB och direkta reninhämmare (DRI)).
<i>Pressoraminer (t ex noradrenalin, adrenalin)</i>	Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin, men den kliniska betydelsen av denna effekt är inte tillräcklig för att förhindra deras användning.
<i>Vitamin D och kalciumsalter</i>	Administrering av tiazididiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiära ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t ex vid hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

#### Dubbel blockad av RAAS med angiotensin II-antagonister, ACE-hämmare eller aliskiren

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

#### Amlodipin

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts.

Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

#### Valsartan

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).
--

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### Hydroklortiazid

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Det finns ingen erfarenhet av användning av Dafirol HCT hos gravida kvinnor. Baserat på befintliga data med komponenterna, rekommenderas inte användning av Dafirol HCT under första trimestern och är kontraindicerat under andra och tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Amning

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Det finns ingen information angående användning av valsartan under amning. Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen. Användning av Dafirol HCT under amning rekommenderas inte. Om Dafirol HCT används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt. Alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

### Fertilitet

Inga kliniska studier på fertilitet har utförts med Dafirol HCT.

### Valsartan

Valsartan hade inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honråttor vid perorala doser upp till 200 mg/kg/dag. Denna dos är 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen, baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna utgår från en oral dos på 320 mg/dag och en 60-kg patient).

### Amlodipin

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienter som tar Dafirol HCT och framför fordon eller använder maskiner skall ta hänsyn till att yrsel eller trötthet kan uppträda emellanåt.

Amlodipin kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar Dafirol HCT får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

## **4.8 Biverkningar**

Säkerhetsprofilen av Dafirol HCT presenterad nedan, bygger på kliniska studier genomförda med Dafirol HCT och den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna amlodipin, valsartan och hydroklortiazid.

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos Dafirol HCT har utvärderats på högsta dos på 10 mg/320 mg/25 mg i en kontrollerad, kortvarig (8 veckor), klinisk studie med 2 271 patienter, där 582 av dem fått valsartan i kombination med amlodipin och hydroklortiazid. Biverkningarna var i allmänhet lindriga och av övergående karaktär och endast sällan behövdes utsättande av behandlingen. I denna aktivt kontrollerade kliniska studie, var de vanligaste orsakerna till utsättande av behandling med Dafirol HCT, yrsel och hypotension (0,7 %).

I den kontrollerade, kliniska 8-veckorsstudien observerades inga signifikanta nya eller oväntade biverkningar med trippelterapi jämfört med de kända effekterna av komponenterna i monoterapi eller dubbelterapi.

I den kontrollerade kliniska 8-veckorsstudien, var de förändringar i laboratorievärden som observerats med kombinationen med Dafiro HCT mindre och överensstämmer med den farmakologiska verkningsmekanismen för de enskilda substanserna. Förekomsten av valsartan i trippelkombinationen försvagade den hypokalemiska effekten av hydroklortiazid.

#### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar, som anges med MedDRA organsystemklassificering och frekvens, beträffande Dafiro HCT (amlodipin/valsartan/hydroklortiazid) och amlodipin, valsartan och hydroklortiazid individuellt. Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystemklassificering	Biverkningar	Frekvens			
		Dafiro HCT	Amlodipin	Valsartan	Hydroklortiazid
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)	--	--	--	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Agranulocytos, benmargssvikt	--	--	--	Mycket sällsynta
	Minskat hemoglobin och hematokrit	--	--	Ingen känd frekvens	--
	Hemolytisk anemi	--	--	--	Mycket sällsynta
	Leukopeni	--	Mycket sällsynta	--	Mycket sällsynta
	Neutropeni	--	--	Ingen känd frekvens	--
	Trombocytopeni, ibland med purpura	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	Sällsynta
	Aplastisk anemi	--	--	--	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta

Metabolism och nutrition	Anorexi	Mindre vanliga	--	--	--
	Hyperkalcemi	Mindre vanliga	--	--	Sällsynta
	Hyperglykemi	--	Mycket sällsynta	--	Sällsynta
	Hyperlipidemi	Mindre vanliga	--	--	--
	Hyperurikemi	Mindre vanliga	--	--	Vanliga
	Hypokloremisk alkalos	--	--	--	Mycket sällsynta
	Hypokalemi	Vanliga	--	--	Mycket vanliga
	Hypomagnesemi	--	--	--	Vanliga
	Hyponatremi	Mindre vanliga	--	--	Vanliga
	Försämring av metabolt diabetestillstånd	--	--	--	Sällsynta
	Psykiska störningar	Depression	--	Mindre vanliga	--
Sömlöshet/sömnstörningar		Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Sällsynta
Humörförändringar		--	Mindre vanliga	--	
Förvirring		--	Sällsynta	--	--
Centrala och perifera nervsystemet	Onormal koordination	Mindre vanliga	--	--	--
	Yrsel	Vanliga	Vanliga	--	Sällsynta
	Postural yrsel, exertionell yrsel	Mindre vanliga	--	--	--
	Smakförändringar	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Extrapyramidala syndrom	--	Ingen känd frekvens	--	--
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	--	Sällsynta
	Hypertoni	--	Mycket sällsynta	--	--
	Letargi	Mindre vanliga	--	--	--
	Parestesier	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Sällsynta
	Perifer neuropati, neuropati	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	--	--
	Somnolens	Mindre vanliga	Vanliga	--	--
	Synkope	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Tremor	--	Mindre vanliga	--	--
	Hypoestesi	--	Mindre vanliga	--	--



Ögon	Akut trångvinkelglaukom	--	--	--	Ingen känd frekvens
	Synstörning	--	Mindre vanliga	--	--
	Synnedläggning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Sällsynta
Öron och balansorgan	Tinnitus	--	Mindre vanliga	--	--
	Vertigo	Mindre vanliga	--	Mindre vanliga	--
Hjärtat	Hjärtklappning	--	Vanliga	--	--
	Takykardi	Mindre vanliga	--	--	--
	Arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer)	--	Mycket sällsynta	--	Sällsynta
	Hjärtinfarkt	--	Mycket sällsynta	--	--
Blodkärl	Rodnad	--	Vanliga	--	--
	Hypotoni	Vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Ortostatisk hypotoni	Mindre vanliga	--	--	Vanliga
	Flebit, tromboflebit	Mindre vanliga	--	--	--
	Vaskulit	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	--
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	--
	Dyspné	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Andnödssyndrom, lungödem, pneumonit	--	--	--	Mycket sällsynta
	Rinit	--	Mindre vanliga	--	--
	Halsirritation	Mindre vanliga	--	--	--
Magtarmkanalen	Magbesvär, övre buksmärta	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
	Dålig andedräkt	Mindre vanliga	--	--	--
	Förändrade tarmvanor	--	Mindre vanliga	--	--
	Förstoppning	--	--	--	Sällsynta
	Minskad aptit	--	--	--	Vanliga
	Diarré	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Sällsynta
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Dyspepsi	Vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Gastrit	--	Mycket sällsynta	--	--

	Gingivalhyperplasi	--	Mycket sällsynta	--	--
	Illamående	Mindre vanliga	Vanliga	--	Vanliga
	Pankreatit	--	Mycket sällsynta	--	Mycket sällsynta
	Kräkning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Vanliga
Lever och gallvägar	Onormalt leverfunktionstest, inkluderande förhöjt blodbilirubin	--	Mycket sällsynta**	Ingen känd frekvens	--
	Hepatit	--	Mycket sällsynta	--	--
	Intrahepatisk kolestas, gulsot	--	Mycket sällsynta	--	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Alopeci	--	Mindre vanliga	--	
	Angioneurotiskt ödem	--	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	--
	Bullös dermatit	--	--	Ingen känd frekvens	--
	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus	--	--	--	Mycket sällsynta
	Erythema multiforme	--	Mycket sällsynta	--	Ingen känd frekvens
	Exantem	--	Mindre vanliga	--	--
	Hyperhidros	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Fotosensitivitetsreaktion*	--	Mycket sällsynta	--	Sällsynta
	Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	--
	Purpura	--	Mindre vanliga	--	Sällsynta
	Utslag	--	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	Vanliga
	Missfärgning av huden	--	Mindre vanliga	--	--
	Urtikaria och andra former av hudutslag	--	Mycket sällsynta	--	Vanliga
	Nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys	--	Ingen känd frekvens	--	Mycket sällsynta
	Exfoliativ dermati	--	Mycket sällsynta	--	--
	Stevens-Johnson syndrom	--	Mycket sällsynta	--	--
	Quincke-ödem	--	Mycket sällsynta	--	--

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	--	Mindre vanliga	--	--
	Ryggsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Svullna leder	Mindre vanliga	--	--	--
	Muskelkramp	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Ingen känd frekvens
	Muskelsvaghet	Mindre vanliga	--	--	--
	Myalgi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens	--
	Smärta i extremiteter	Mindre vanliga	--	--	--
	Ankelsvullnad	--	Vanliga	--	--
Njurar och urinvägar	Förhöjt blodkreatinin	Mindre vanliga	--	Ingen känd frekvens	--
	Urineringsstörningar		Mindre vanliga		
	Nokturi	--	Mindre vanliga	--	--
	Pollakisuri	Vanliga	Mindre vanliga		
	Nedsatt njurfunktion	--	--	--	Ingen känd frekvens
	Akut njursvikt	Mindre vanliga	--	--	Ingen känd frekvens
	Njursvikt och nedsatt njurfunktion	--	--	Ingen känd frekvens	Sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Impotens	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Vanliga
	Gynekomasti		Mindre vanliga	--	--
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Abasi, gångstörningar	Mindre vanliga	--	--	--
	Asteni	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	Ingen känd frekvens
	Obehag, sjukdomskänsla	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Trötthet	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	--
	Icke kardiell bröstsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Ödem	Vanliga	Vanliga	--	--
	Smärta	--	Mindre vanliga	--	--
	Pyrexia (febertillstånd)	--	--	--	Ingen känd frekvens

Undersökningar	Lipider ökade		--		Mycket vanliga
	Ureakväve i blod ökade	Mindre vanliga	--	--	--
	Urinsyra i blod ökade	Mindre vanliga	--	--	
	Glykosuri				Sällsynta
	Minskat blodkalium	Mindre vanliga	--	--	--
	Förhöjt blodkalium	--	--	Ingen känd frekvens	--
	Viktökning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	--	--
	Viktminskning	--	Mindre vanliga	--	--

\* Se avsnitt 4.4 Fotosensitivitet

\*\* Oftast i samband med kolestas

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Erfarenhet från överdosering med Dafirol HCT saknas. Det främsta symtomet på överdosering med valsartan kan vara uttalad hypotoni med yrsel. Överdoser med amlodipin kan leda till omfattande perifer kärlvidgning och, eventuellt, reflex takyardi. Markant och eventuellt förlängd systemisk hypotoni inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

### Behandling

#### Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av Dafirol HCT kräver aktiv kardiovaskulär support, inkluderande frekvent kontroll av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion. Kärlsammanslagande medel kan vara till hjälp vid återställande av vaskulär tonus och blodtryck, förutsatt att detta inte är kontraindicerat. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

### Amlodipin

Om intaget nyligen skett kan framkallande av kräkning eller ventrikelsköljning övervägas. Administrering av aktivt kol till friska frivilliga omedelbart eller upp till två timmar efter intaget av amlodipin har visat sig minska absorptionen av amlodipin väsentligt. Amlodipin torde inte kunna avlägsnas genom hemodialys.

### Valsartan

Valsartan torde inte kunna avlägsnas genom hemodialys.

### Hydroklortiazid

Överdoserings med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelpasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika. I vilken mån hydroklortiazid avlägsnas genom hemodialys har inte fastställts.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonister, övriga kombinationer, ATC-kod: C09DX01.

#### Verkningsmekanism

Dafiro HCT kombinerar tre blodtryckssänkande substanser med kompletterande mekanismer för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni: Amlodipin tillhör kalciumantagonistklassen och valsartan angiotensin II-antagonistklassen av läkemedel och hydroklortiazid tillhör tiaziddiuretikaklassen av läkemedel. En kombination av dessa substanser har en additiv blodtryckssänkande effekt.

#### Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid

##### Klinisk effekt och säkerhet

Dafiro HCT studerades i en dubbelblind, aktivt kontrollerad studie med hypertoni-patienter. Totalt fick 2 271 patienter med måttlig till svår hypertoni (medelvärde av systoliskt/diastoliskt utgångsblodtryck var 170/107 mmHg) behandling med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hydroklortiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg eller hydroklortiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Vid studiens inledning tilldelades patienterna lägre doser av deras kombinationsbehandling och titreras till sin fulla behandlingsdos under vecka 2.

Vid vecka 8 var den genomsnittliga minskningen av systoliskt/diastoliskt blodtryck 39,7/24,7 mmHg med Dafiro HCT, 32,0/19,7 mmHg med valsartan/hydroklortiazid, 33,5/21,5 mmHg med amlodipin/valsartan och 31,5/19,5 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid.

Trippelkombinationsbehandlingen var statistiskt överlägsen alla tre dubbelkombinationsbehandlingarna i minskning av diastoliskt och systoliskt blodtryck. Sänkningen av systoliskt/diastoliskt blodtryck med Dafiro HCT var 7,6/5,0 mmHg större än med valsartan/hydroklortiazid, 6,2/3,3 mmHg större än med amlodipin/valsartan och 8,2/5,3 mmHg större än med amlodipin/hydroklortiazid. En fullständig blodtryckssänkande effekt uppnåddes 2 veckor efter det att de stått på maximal dos av Dafiro HCT. Statistiskt större andel av patienterna uppnådde blodtryckskontroll (<140/90 mmHg) med Dafiro HCT (71 %) jämfört med de tre dubbelkombinationsbehandlingarna (45-54 %) (p <0,0001).

I en subgrupp av 283 patienter med fokus på ambulatorisk blodtrycksövervakning, observerades kliniskt och statistiskt överlägsen sänkning av systoliskt och diastoliskt 24-timmarsblodtryck med trippelkombinationen jämfört med valsartan/hydroklortiazid, valsartan/amlodipin och hydroklortiazid/amlodipin.

## Amlodipin

### Verkningsmekanism

Amlodipinkomponenten i Dafiro HCT hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt kärlmuskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta kärlmuskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket.

### Farmakodynamisk effekt

Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen. De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och glatt kärlmuskulatur är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärnen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dP/dt eller på vänsterkammarens diastoliska sluttryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet på intakta djur och människa, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare på människa.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människa. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Amlodipin har studerats på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och angiografiskt dokumenterad koronarartärsjukdom.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Användning hos patienter med hypertoni*

En randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärslsjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (>6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammarhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärslsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90-1,07),  $p=0,65$ . Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett komponerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25-1,52)  $p<0,001$ ). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02),  $p=0,20$ .

### Valsartan

#### Verkningsmekanism

Valsartan är en oralt aktiv, potent och specifik angiotensin II-receptorantagonist. Den verkar selektivt på receptorsubtypen AT<sub>1</sub>, som ansvarar för de kända effekterna av angiotensin II.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Vid tillförsel av valsartan till patienter med hypertoni reduceras blodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkas.

Efter peroral administrering av en engångsdos ses hos de flesta patienter en blodtryckssänkande effekt inom 2 timmar och maximal blodtryckssänkande effekt uppnås inom 4-6 timmar. Den blodtryckssänkande effekten kvarstår i 24 timmar efter administreringen. Vid upprepad administrering uppnås maximal blodtryckssänkande effekt oavsett dos generellt inom 2-4 veckor.

### Hydroklortiazid

#### Verkningsmekanism

Tiaziddiuretika utövar främst sin effekt i njurens distala tubuli. En receptor med hög affinitet i njurbarken har visat sig vara det primära bindningsstället för tiaziddiuretikas aktivitet och hämning av NaCl-transporten i distala tubuli. Tiazider verkar genom hämning av Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-symportern, möjligen genom att konkurrera om Cl<sup>-</sup>-bindningsstället, vilket i sin tur påverkar mekanismer för elektrolytreabsorptionen: direkt genom en ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär lika stor grad och indirekt genom den diuretiska verkan, som reducerar plasmavolymen. Konsekvensen blir en ökad reninaktivitet i plasma, ökad aldosteronsekretion och kaliumförlust i urinen samt reduktion av kaliumnivån i serum.

#### Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av hydroklortiazid ( $\geq 50 000$  mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

### Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Dafiro HCT för alla grupper av den pediatriiska populationen vid essentiell hypertoni (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

### Övrigt: Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Linjäritet

Amlodipin, valsartan och hydroklortiazid uppvisar linjär farmakokinetik.

### Amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

Efter oral administrering av Dafiro HCT till normala, friska vuxna, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin, valsartan och hydroklortiazid efter 6–8 timmar, 3 timmar respektive 2 timmar. Hastigheten och omfattningen av absorptionen av amlodipin, valsartan och hydroklortiazid från Dafiro HCT är desamma som när de administreras som enskilda doseringsformer.

### Amlodipin

#### Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.



### Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande läkemedel binds till plasmaproteiner.

### Metabolism

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter.

### Eliminering

Amlodipins elimination från plasma är bifasisk, med en terminal elimineringshalveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady-state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av amlodipinmetaboliterna utsöndras i urin.

### Valsartan

#### Absorption

Efter peroral administrering av endast valsartan, uppnås maximala plasmakoncentrationer av valsartan inom 2-4 timmar. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet är 23 %. Intag av föda minskar exponeringen (uppmätt med AUC) för valsartan med cirka 40 % och den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) med cirka 50 %, även om plasmakoncentrationerna av valsartan cirka 8 timmar efter doseringen är likartade för de patientgrupper som intog föda och för dem som var fastande. Denna minskning av AUC-värdet leder emellertid inte till kliniskt väsentlig minskning av den terapeutiska effekten och valsartan kan därför ges både med och utan föda.

#### Distribution

Valsartans distributionsvolym vid steady-state efter intravenös administrering är cirka 17 liter, vilket tyder på att valsartan inte distribueras i vävnaderna i stor omfattning. Valsartan binds kraftigt till serumproteiner (94-97 %), huvudsakligen serumalbumin.

#### Metabolism

Valsartan omvandlas inte i så stor utsträckning, eftersom endast cirka 20 % av dosen återvinns som metaboliter. En hydroximetabolit har identifierats i plasma i låga koncentrationer (mindre än 10 % av valsartans AUC-värde). Denna metabolit är farmakologiskt inaktiv.

#### Eliminering

Valsartan uppvisar multiexponentiell eliminationskinetik ( $t_{1/2\alpha} < 1$  timme och  $t_{1/2\beta}$  cirka 9 timmar). Valsartan elimineras främst i faeces (cirka 83 % av dosen) och urin (cirka 13 % av dosen), huvudsakligen i oförändrad form. Efter intravenös administrering är valsartans plasmaclearance cirka 2 l/timme och njureclearance 0,62 l/timme (cirka 30 % av totala clearance). Valsartans halveringstid är 6 timmar.

### Hydroklortiazid

#### Absorption

Absorptionen av hydroklortiazid efter en oral dos är snabb ( $t_{max}$  ca 2 timmar). Den genomsnittliga AUC-ökningen är linjär och proportionell mot dosen i det terapeutiska området.

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

#### Distribution

Den apparenta distributionsvolymen är 4-8 l/kg. Hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras även i erythrocyter, cirka 3 gånger högre än i plasma.

#### Metabolism

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form.

### Eliminering

Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

### Speciella patientgrupper

#### Barn (yngre än 18 år)

Det finns inga farmakokinetiska data från behandling av barn.

#### Äldre (≥65 år)

Tiden till maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos unga och äldre patienter. Hos äldre patienter tenderar amlodipins clearance att avta, vilket medför ökade värden för ytan under kurvan (AUC) och elimineringshalveringstiden. Systemiskt AUC i medeltal för valsartan är 70 % högre hos äldre än hos yngre. Därför krävs försiktighet vid dosökning.

Systemisk exponering för valsartan är något högre hos äldre jämfört med yngre, men detta har inte visats ha någon klinisk betydelse.

Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner.

Eftersom de tre komponenterna är lika vältolererade hos yngre och äldre patienter, rekommenderas normala doser (se avsnitt 4.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion. Som kan förväntas för en substans vars njurclearance endast uppgår till 30 % av totala plasmaclearance, har ingen korrelation observerats mellan njurfunktion och systemisk exponering för valsartan.

Patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion kan därför ta den vanliga inledande dosen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats. Dafirol HCT är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, anuri eller som genomgår dialys (se avsnitt 4.3).

#### Nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion har minskat clearance av amlodipin, med åtföljande ökning av AUC med 40-60 %. Hos patienter med lätt till måttlig, kronisk leversjukdom är exponeringen för valsartan, (uppmätt med AUC-värdena) i genomsnitt dubbelt så stor som hos friska frivilliga (anpassat efter ålder, kön och vikt). På grund av innehållet av valsartan är Dafirol HCT kontraindicerat hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Amlodipin/Valsartan/Hydroklortiazid

I ett flertal prekliniska säkerhetsstudier som genomförts i flera djurarter med amlodipin, valsartan, hydroklortiazid, valsartan/hydroklortiazid, amlodipin/valsartan och amlodipin/valsartan/hydroklortiazid (Dafiro HCT) fanns det inga tecken på systemisk eller organtoxicitet som negativt skulle påverka utvecklingen av Dafiro HCT för klinisk användning på människa.

Prekliniska säkerhetsstudier på upp till 13 veckor genomfördes med amlodipin/valsartan/hydroklortiazid hos råttor. Kombinationen resulterade i förväntad minskning av röda blodkroppars massa (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit och retikulocyter), ökning av ureakväve i serum, ökning av serumkreatinin, ökning av serumkalium, juxtaglomerulär (JG) hyperplasi i njurarna och fokala erosioner i glandulärmagsäcken hos råttor. Alla dessa förändringar var reversibla efter en 4-veckors återhämningsperiod och ansågs vara överdrivna farmakologiska effekter.

Kombinationen av amlodipin/valsartan/hydroklortiazid har inte testats för genotoxicitet eller karcinogenicitet, eftersom det inte fanns några tecken på en interaktion mellan dessa substanser, som har funnits på marknaden under en lång tid. Men amlodipin, valsartan och hydroklortiazid har testats individuellt för genotoxicitet och karcinogenicitet med negativt resultat.

#### Amlodipin

##### Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

##### Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger\* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

##### Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

\* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

## Valsartan

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råttor ledde toxiska doser (600 mg/kg/dag) till modern under dräktighetens sista dagar och under digivningen till sämre överlevnad, sämre viktökning och försenad utveckling (lösgörande av ytteröra och öppnande av hörselgång) hos avkomman (se avsnitt 4.6). Dessa doser hos råttor (600 mg/kg/dag) är ca 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

I icke-kliniska säkerhetsstudier orsakade höga doser valsartan (200–600 mg/kg) en sänkning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit) hos råttor, samt tecken på förändringar i njurhemodynamik (något förhöjd urea i blodet, renal tubulär hyperplasi och basofili hos hanråttor). Dessa doser hos råttor (200 till 600 mg/kg/dag) är ca 6 och 18 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m<sup>2</sup> (beräkningarna baseras på en oral dos på 320 mg/dag och en patient som väger 60 kg).

Jämförbara doser gav likartade förändringar hos marmosetter, även om de var allvarligare, särskilt i njurarna där förändringarna utvecklades till nefropati med förhöjda värden för urea i blodet och kreatinin.

Hypertrofi i njurarnas juxtaglomerulära celler sågs hos båda arterna. Alla förändringar ansågs vara orsakade av valsartans farmakologiska effekt, som ger långvarig hypotension, särskilt hos marmosetter. Vid terapeutiska doser av valsartan hos människa, tycks hypertrofin av renala juxtaglomerulära celler sakna relevans.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

#### Hölje

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 4000  
Talk

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

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

Hölje

Hypromellos  
Makrogol 4000  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

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

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

Hölje

Hypromellos  
Makrogol 4000  
Talk  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)

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

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

Hölje

Hypromellos  
Makrogol 4000  
Talk  
Gul järnoxid (E172)

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

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Magnesiumstearat

Hölje

Hypromellos  
Makrogol 4000  
Talk  
Gul järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC-bliester. En blister innehåller 7, 10 eller 14 filmdragerade tabletter.  
Förpackningsstorlekar: 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdragerade tabletter.  
Multipelförpackningar med 280 filmdragerade tabletter bestående av 20 kartonger, vardera innehållande 14 tabletter.

Perforerade PVC/PVDC-endosblister för sjukhusanvändning:  
Förpackningsstorlekar: 56, 98 eller 280 filmdragerade tabletter.  
Multipelförpackningar med 280 filmdragerade tabletter, bestående av 4 kartonger, vardera innehållande 70 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

EU/1/09/574/001-012

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

EU/1/09/574/013-024

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

EU/1/09/574/025-036

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

EU/1/09/574/037-048

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

EU/1/09/574/049-060

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 04 november 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 04 juli 2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## **UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING**

#### **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

#### **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter  
280 filmdragerade tabletter  
56 x 1 filmdragerad tablett (endos)  
98 x 1 filmdragerad tablett (endos)  
280 x 1 filmdragerad tablett (endos)

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/001	14 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/002	28 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/003	30 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/004	56 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/005	90 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/006	98 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/007	280 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/008	56 x 1 filmdragerad tablett (endos)
EU/1/09/574/009	98 x 1 filmdragerad tablett (endos)
EU/1/09/574/010	280 x 1 filmdragerad tablett (endos)

**13. TILLVERKNINGSSÄTSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

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

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## **UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **MELLANLIGGANDE KARTONG FÖR DELFÖRPACKNING AV MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter. Delkomponent av en multipelförpackning. Får inte säljas separat.  
70x1 filmdragerade tabletter. Delkomponent av en multipelförpackning. Får inte säljas separat.

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/012	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 20 kartonger om 14 tabletter)
EU/1/09/574/011	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 4 kartonger om 70 tabletter) (endos)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

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

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Multipelförpackning: 280 (20 förpackningar med 14) filmdragerade tabletter.

Multipelförpackning: 280 (4 förpackningar med 70x1) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/012	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 20 kartonger om 14 tabletter)
EU/1/09/574/011	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 4 kartonger om 70 tabletter) (endos)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

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

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter  
280 filmdragerade tabletter  
56 x 1 filmdragerad tablett (endos)  
98 x 1 filmdragerad tablett (endos)  
280 x 1 filmdragerad tablett (endos)

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/013	14 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/014	28 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/015	30 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/016	56 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/017	90 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/018	98 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/019	280 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/020	56 x 1 filmdragerad tablett (endos)
EU/1/09/574/021	98 x 1 filmdragerad tablett (endos)
EU/1/09/574/022	280 x 1 filmdragerad tablett (endos)

**13. TILLVERKNINGSSÄTSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

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

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## **UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **MELLANLIGGANDE KARTONG FÖR DELFÖRPACKNING AV MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter. Delkomponent av en multipelförpackning. Får inte säljas separat.  
70x1 filmdragerade tabletter. Delkomponent av en multipelförpackning. Får inte säljas separat.

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/024	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 20 kartonger om 14 tabletter)
EU/1/09/574/023	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 4 kartonger om 70 tabletter) (endos)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

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

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Multipelförpackning: 280 (20 förpackningar med 14) filmdragerade tabletter.

Multipelförpackning: 280 (4 förpackningar med 70x1) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/024	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 20 kartonger om 14 tabletter)
EU/1/09/574/023	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 4 kartonger om 70 tabletter) (endos)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

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

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter  
280 filmdragerade tabletter  
56 x 1 filmdragerad tablett (endos)  
98 x 1 filmdragerad tablett (endos)  
280 x 1 filmdragerad tablett (endos)

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/025	14 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/026	28 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/027	30 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/028	56 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/029	90 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/030	98 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/031	280 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/032	56 x 1 filmdragerad tablett (endos)
EU/1/09/574/033	98 x 1 filmdragerad tablett (endos)
EU/1/09/574/034	280 x 1 filmdragerad tablett (endos)

**13. TILLVERKNINGSSÄTSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:



## **UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **MELLANLIGGANDE KARTONG FÖR DELFÖRPACKNING AV MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter. Delkomponent av en multipelförpackning. Får inte säljas separat.  
70x1 filmdragerade tabletter. Delkomponent av en multipelförpackning. Får inte säljas separat.

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/036	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 20 kartonger om 14 tabletter)
EU/1/09/574/035	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 4 kartonger om 70 tabletter) (endos)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Multipelförpackning: 280 (20 förpackningar med 14) filmdragerade tabletter.

Multipelförpackning: 280 (4 förpackningar med 70x1) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/036	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 20 kartonger om 14 tabletter)
EU/1/09/574/035	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 4 kartonger om 70 tabletter) (endos)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter  
280 filmdragerade tabletter  
56 x 1 filmdragerad tablett (endos)  
98 x 1 filmdragerad tablett (endos)  
280 x 1 filmdragerad tablett (endos)

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/037	14 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/038	28 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/039	30 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/040	56 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/041	90 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/042	98 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/043	280 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/044	56 x 1 filmdragerad tablett (endos)
EU/1/09/574/045	98 x 1 filmdragerad tablett (endos)
EU/1/09/574/046	280 x 1 filmdragerad tablett (endos)

**13. TILLVERKNINGSSÄTSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**



**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## **UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **MELLANLIGGANDE KARTONG FÖR DELFÖRPACKNING AV MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")**

#### **1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter. Delkomponent av en multipelförpackning. Får inte säljas separat.  
70x1 filmdragerade tabletter. Delkomponent av en multipelförpackning. Får inte säljas separat.

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

#### **8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/048	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 20 kartonger om 14 tabletter)
EU/1/09/574/047	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 4 kartonger om 70 tabletter) (endos)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Multipelförpackning: 280 (20 förpackningar med 14) filmdragerade tabletter.

Multipelförpackning: 280 (4 förpackningar med 70x1) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/048	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 20 kartonger om 14 tabletter)
EU/1/09/574/047	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 4 kartonger om 70 tabletter) (endos)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG FÖR ENHETSFÖRPACKNING

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter  
280 filmdragerade tabletter  
56 x 1 filmdragerad tablett (endos)  
98 x 1 filmdragerad tablett (endos)  
280 x 1 filmdragerad tablett (endos)

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT



**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/049	14 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/050	28 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/051	30 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/052	56 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/053	90 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/054	98 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/055	280 filmdragerade tabletter
EU/1/09/574/056	56 x 1 filmdragerad tablett (endos)
EU/1/09/574/057	98 x 1 filmdragerad tablett (endos)
EU/1/09/574/058	280 x 1 filmdragerad tablett (endos)

**13. TILLVERKNINGSSÄTSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### MELLANLIGGANDE KARTONG FÖR DELFÖRPACKNING AV MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

14 filmdragerade tabletter. Delkomponent av en multipelförpackning. Får inte säljas separat.  
70x1 filmdragerade tabletter. Delkomponent av en multipelförpackning. Får inte säljas separat.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/060	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 20 kartonger om 14 tabletter)
EU/1/09/574/059	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 4 kartonger om 70 tabletter) (endos)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED "BLUE BOX")**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Multipelförpackning: 280 (20 förpackningar med 14) filmdragerade tabletter.

Multipelförpackning: 280 (4 förpackningar med 70x1) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/574/060	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 20 kartonger om 14 tabletter)
EU/1/09/574/059	280 filmdragerade tabletter (multipelförpackning, 4 kartonger om 70 tabletter) (endos)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:

SN:

NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter  
amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter** amlodipin/valsartan/hydroklortiazid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om:**

1. Vad Dafiro HCT är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Dafiro HCT
3. Hur du tar Dafiro HCT
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dafiro HCT ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Dafiro HCT är och vad det används för**

Dafiro HCT tabletter innehåller tre substanser, amlodipin, valsartan och hydroklortiazid. Samtliga dessa substanser hjälper till att kontrollera högt blodtryck.

- Amlodipin tillhör en grupp av substanser som kallas för ”kalciumkanalblockerare”. Amlodipin hindrar kalcium från att komma in i blodkärlsväggen, vilket hindrar blodkärlen att dra ihop sig.
- Valsartan tillhör en grupp av substanser som kallas för ”angiotensin II-receptorantagonister”. Angiotensin II finns i kroppen och gör så att blodkärlen dras åt. Därmed höjs blodtrycket. Valsartan verkar genom att blockera effekten av angiotensin II.
- Hydroklortiazid tillhör en grupp av substanser som kallas ”tiaziddiuretika”. Hydroklortiazid ökar urinproduktionen, vilket också sänker blodtrycket.

Detta betyder att samtliga tre mekanismer gör att blodkärlen slappnar av och blodtrycket sjunker.

Dafiro HCT används för att behandla högt blodtryck hos vuxna patienter vars blodtryck redan kontrolleras när de tar amlodipin, valsartan och hydroklortiazid och som kan dra nytta av att ta en tablett som innehåller alla tre substanserna.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Dafiro HCT

### Ta inte Dafiro HCT

- om du är gravid: Gravida kvinnor ska inte använda Dafiro HCT under de 6 sista månaderna av graviditeten. (Även tidigare under graviditeten rekommenderas det att undvika Dafiro HCT, se Graviditet och amning).
- om du är allergisk mot amlodipin eller andra kalciumkanalblockerare, valsartan, hydroklortiazid, sulfonamidderivat (läkemedel som används för behandling av luftvägs- eller urinvägsinfektioner), eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, ta inte Dafiro HCT utan tala med din doktor.
- om du har leversjukdom, förstörelse av de små gallgångarna i levern (biliär cirros) som leder till uppbyggnad av galla i levern (kolestas).
- om du har **allvarliga** njurproblem eller om du får dialys.
- om du inte kan producera urin (anuri).
- om ditt kalium- eller natriumvärde i blodet är för lågt trots behandling för att öka kalium- eller natriumnivåer i blodet.
- om ditt kalciumvärde i blodet är för högt trots behandling för att minska kalciumnivåer i blodet.
- om du har gikt (urinsyrakristaller i lederna).
- om du har kraftigt lågt blodtryck (hypotension).
- om du har förträngning av aortaklaffen (aortastenosis) eller kardiogen chock (ett tillstånd där hjärtat inte kan leverera tillräckligt med blod till kroppen).
- om du lider av hjärtsvikt efter en hjärtattack.
- om du har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller aliskiren.

**Om något av ovanstående gäller dig ska du inte ta Dafiro HCT. Tala med din läkare.**

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Dafiro HCT.

- om du har en låg nivå av kalium eller magnesium i blodet (med eller utan symtom som muskelsvaghet, muskelkramper, onormal hjärtrytm).
- om du har en låg nivå av natrium i blodet (med eller utan symtom som trötthet, förvirring, muskelryckningar, kramper).
- om du har en hög nivå av kalcium i blodet (med eller utan symtom som illamående, kräkningar, förstoppning, magont, täta behov av att urinera, törst, muskelsvaghet och ryckningar).
- om du har njurproblem, har haft en njurtransplantation eller om du har fått veta att du har en förträngning i dina njurartärer.
- om du har leverproblem.
- om du har eller har haft hjärtsvikt eller kranskärslsjukdom, särskilt om du ordinerats den maximala dosen av Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg).
- om du har haft en hjärtattack. Följ läkarens instruktioner för din startdos noggrant. Din läkare kan också eventuellt kontrollera din njurfunktion.
- om din läkare har sagt till dig att du har trånga valv i hjärtat (så kallad ”aortastenosis eller mitral stenosis”) eller att din hjärtmuskel är onormalt tjock (så kallad ”obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati”).
- om du lider av aldosteronism. Detta är en sjukdom där binjurarna gör för mycket av hormonet aldosteron. Om detta gäller dig, rekommenderas inte användning av Dafiro HCT.
- om du lider av en sjukdom som kallas systemisk lupus erythematosus (även kallad ”lupus” eller ”SLE”).
- om du har diabetes (hög nivå av socker i blodet).
- om du har höga nivåer av kolesterol eller triglycerider i blodet.
- om du får hudreaktioner såsom utslag efter solexponering.

- om du fått en allergisk reaktion på andra blodtryckssänkande läkemedel eller diuretika (en typ av läkemedel som också kallas ”vattendrivande tabletter”), särskilt om du lider av astma och allergier.
- om du har varit sjuk (kräkning eller diarré).
- om du har haft svullnad, särskilt i ansikte och hals, samtidigt som du tar andra läkemedel (inklusive ACE-hämmare). Om du får dessa symtom, sluta ta Dafiro HCT och kontakta din läkare omedelbart. Du ska aldrig ta Dafiro HCT igen.
- om du upplever yrsel eller svimning under behandling med Dafiro HCT, berätta för din läkare så snart som möjligt.
- om du upplever en nedsatt synförmåga eller ögonsmärta. Dessa kan vara symtom på en ökning av trycket i ögat och kan ske inom några timmar till en vecka efter behandling med Dafiro HCT. Detta kan leda till permanent synnedsättning, om det inte behandlas.
- om du tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
  - en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
  - aliskiren.
- om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklortiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du tar Dafiro HCT.

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Dafiro HCT”.

**Om något av ovanstående gäller för dig, tala med din läkare.**

### **Barn och ungdomar**

Användning av Dafiro HCT till barn och ungdomar under 18 års ålder rekommenderas inte.

### **Äldre personer (65 år och äldre)**

Dafiro HCT kan användas av personer i åldern 65 år och äldre med samma dos som för andra vuxna och på samma sätt, eftersom de redan har tagit de tre ämnen som kallas amlodipin, valsartan och hydroklortiazid. Äldre patienter, särskilt de som tar den maximala dosen av Dafiro HCT (10 mg/320 mg/25 mg), bör ha sitt blodtryck kontrollerat regelbundet.

### **Andra läkemedel och Dafiro HCT**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder. I vissa fall kan du behöva sluta ta ett av läkemedlen. Detta är särskilt viktigt om du tar några av de läkemedel som nämns nedan:

#### Ta inte tillsammans med:

- litium (ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av depression);
- läkemedel eller ämnen som ökar mängden kalium i blodet. Dessa inkluderar kaliumtillägg eller saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel och heparin;
- ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Dafiro HCT” och ”Varningar och försiktighet”).

### Försiktighet bör iakttas med:

- alkohol, sömntabletter och bedövningsmedel (läkemedel som gör det möjligt för patienter att genomgå operation och andra åtgärder);
- amantadin (behandling mot Parkinsons sjukdom, som också används för att behandla eller förebygga vissa sjukdomar orsakade av virus);
- antikolinerga medel (mediciner som används för att behandla en rad sjukdomar såsom gastrointestinala kramper, spasm i urinblåsan, astma, åksjuka, muskelspasmer, Parkinsons sjukdom och som ett stöd till narkos);
- kramplösande medel och humörstabiliserande läkemedel som används mot epilepsi och bipolär sjukdom (t ex karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- kolestyramin, kolestipol eller andra hartser (ämnen som används främst för att behandla höga nivåer av lipider i blodet);
- simvastatin (ett läkemedel som används för att kontrollera höga kolesterolvärden);
- ciklosporin (ett läkemedel som används vid transplantationer för att förhindra organavstötning eller för andra sjukdomar, t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit);
- cytotoxiska läkemedel (används för att behandla cancer), såsom metotrexat eller cyklofosamid;
- digoxin eller andra digitalisglykosider (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem);
- verapamil, diltiazem (hjärtmediciner);
- jodkontrastmedel (medel som används för undersökningar med bildåtergivning);
- läkemedel för behandling av diabetes (perorala läkemedel såsom metformin eller insuliner);
- läkemedel för behandling av gikt, såsom allopurinol;
- läkemedel som kan öka blodsockernivån (betablockerare, diazoxid);
- läkemedel som kan framkalla "*torsade de pointes*" (oregelbundna hjärtslag), t ex antiarytmika (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem) och vissa antipsykotiska läkemedel;
- läkemedel som kan minska mängden natrium i blodet, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika;
- läkemedel som kan minska mängden kalium i blodet, såsom diuretika (vätskedrivande medel), kortikosteroider, laxermedel, amfotericin eller penicillin G;
- läkemedel för att höja blodtrycket såsom adrenalin eller noradrenalin;
- läkemedel vid HIV/AIDS (t ex ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- läkemedel som används för att behandla svampinfektioner (t ex ketokonazol, itraconazol);
- läkemedel som används för sår eller inflammation i matstruken (karbenoxolon);
- läkemedel som används för att lindra smärta eller inflammation, särskilt icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (Cox 2-hämmare);
- muskelavslappnande medel (läkemedel för att slappna av musklerna som används under operationer);
- nitroglycerin och andra nitrater eller andra substanser som kallas "vasodilatorer";
- andra läkemedel för att behandla högt blodtryck, inklusive metyldopa;
- rifampicin (används till exempel för att behandla tuberkulos), erytromycin, klaritromycin (antibiotika);
- johannesört;
- dantrolen (infusion vid allvarliga störningar i kroppstemperatur);
- vitamin D och kalciumsalter.

### **Dafiro HCT med mat, dryck och alkohol**

Grapefrukt och grapefruktjuice bör inte konsumeras av människor som ordinerats Dafiro HCT. Detta beror på att grapefrukt och grapefruktjuice kan leda till en ökning av blodnivåerna av den aktiva substansen amlodipin, vilket kan orsaka en oförutsägbar ökning i den blodtryckssänkande effekten av Dafiro HCT. Tala med din läkare innan du dricker alkohol. Alkohol kan sänka blodtrycket för mycket och/eller öka risken för yrsel eller svimning.

## **Graviditet och amning**

### Graviditet

Om du tror att du är gravid eller blir gravid under behandlingen, **kontakta din läkare**. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Dafiro HCT före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig. Dafiro HCT bör inte användas i början av graviditeten och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

### Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Amlodipin passerar över i bröstmjolk i små mängder. Dafiro HCT rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Detta läkemedel kan göra dig yr, dåsig, illamående eller ge dig huvudvärk. Om du upplever dessa symtom ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

## **3. Hur du tar Dafiro HCT**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker. Då får du det bästa resultatet och minskar risken för biverkningar.

Vanlig dos av Dafiro HCT är **en tablett** dagligen.

- Det är bäst att ta tablett vid samma tidpunkt varje dag. Morgon är den bästa tiden.
- Svälj tablett hel med ett glas vatten.
- Du kan ta Dafiro HCT tillsammans med eller utan föda. Ta inte Dafiro HCT med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare föreslå en högre eller lägre dos.

Överskrid inte den ordinerade dosen.

### **Om du har tagit för stor mängd av Dafiro HCT**

Om du av misstag har tagit alltför många tabletter Dafiro HCT, tala med en läkare omedelbart. Du kan kräva läkarvård.

### **Om du har glömt att ta Dafiro HCT**

Om du glömmet att ta en dos av detta läkemedel, ta den så fort du kommer ihåg och ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden. Om det nästan är dags för din nästa dos ska du bara ta nästa tablett vid den vanliga tiden. **Ta inte** dubbel dos (två tabletter på en gång) för att kompensera för glömd tablett.

### **Om du slutar att ta Dafiro HCT**

Om du slutar din behandling med Dafiro HCT kan din sjukdom förvärras. Sluta inte att ta din medicin om inte din läkare säger till dig att sluta.

### **Ta alltid detta läkemedel, även om du känner dig bra**

Personer med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök, även om du känner dig bra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Som för alla kombinationer som innehåller tre aktiva substanser, kan biverkningar som förknippats med varje enskild komponent inte uteslutas. De biverkningar som rapporterats med Dafiro HCT eller någon av dess tre aktiva substanser (amlodipin, valsartan och hydroklortiazid) är listade nedan och kan uppträda vid användning av Dafiro HCT.

**Vissa biverkningar kan vara allvarliga och kräver omedelbar medicinsk vård  
Rådfråga läkare omedelbart om du upplever någon av följande allvarliga biverkningar efter att ha tagit detta läkemedel:**

*Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer):*

- yrsel
- lågt blodtryck (känsla av matthet, berusningskänsla, plötslig medvetslöshet)

*Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 personer):*

- kraftigt minskad urinproduktion (nedsatt njurfunktion)

*Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer):*

- spontana blödningar
- oregelbunden hjärtrytm
- leversjukdom

*Mycket sällsynta (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer):*

- plötslig väsande andning, bröstsmärtor, andfåddhet eller svårigheter att andas
- svullnad i ögonlock, ansikte eller läppar
- svullnad i tunga och svalg som gör det mycket svårt att andas
- allvarliga hudreaktioner som kraftiga utslag, nässelutslag, rodnad över hela kroppen, svår klåda, blåsor, hudavflagning och svullnad, inflammerade slemhinnor (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) eller andra allergiska reaktioner
- hjärtinfarkt
- inflammation i bukspottkörteln, som kan ge svåra buk- och ryggsmärtor och kraftig sjukdomskänsla
- svaghet, blåmärken, feber och frekventa infektioner
- stelhet

### **Andra biverkningar kan innefatta:**

*Mycket vanliga (kan drabba fler än 1 av 10 personer):*

- låg nivå av kalium i blodet
- ökning av blodfetter

*Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer)*

- sömnhet
- hjärtklappning (du känner av hjärtslagen)
- vallningar
- svullna anklar (ödem)
- buksmärtor
- illamående efter måltid
- trötthet
- huvudvärk
- ökad urineringsfrekvens
- hög nivå av urinsyra i blodet
- låg nivå av magnesium i blodet
- låg nivå av natrium i blodet
- yrsel, svimning när du står upp
- nedsatt aptit
- illamående och kräkningar
- kliande utslag och andra typer av hudutslag
- oförmåga att få eller bibehålla erektion

*Mindre vanliga (kan drabba upp till 1 av 100 personer):*

- snabb hjärtrytm
- känsla av allt snurrar runt
- synstörning
- magbesvär
- bröstsmärta
- ökning av ureakväve, kreatinin och urinsyra i blodet
- hög nivå kalcium, fett eller natrium i blodet
- minskning av kalium i blodet
- dålig andedräkt
- diarré
- muntorrhet
- viktökning
- aptitlöshet
- smakförändringar
- ryggont
- ledsvullnad
- muskelkramper/-svaghet/-smärta
- smärta i extremiteter
- oförmåga att antingen stå eller gå på vanligt sätt
- svaghetskänsla
- onormal koordination
- yrsel när du står upp eller efter motion
- brist på energi
- sömnstörningar
- stickningar eller domningar
- neuropati
- plötslig, tillfällig medvetandeförlust
- lågt blodtryck när du står upp



- hosta
- andfåddhet
- halsirritation
- kraftig svettning
- klåda
- svullnad, rodnad och smärta längs en ven
- hudrodnad
- skakningar
- humörsvängningar
- ångest
- depression
- sömnlöshet
- smakförändring
- svimning
- oförmåga att känna smärta
- synrubbningar
- nedsatt syn
- öronringningar
- nysningar/rinnande näsa på grund av inflammation i nässlemhinnan (rinit)
- förändrade tarmvanor
- matsmältningsbesvär
- håravfall
- kliande hud
- hudmissfärgning
- urineringsbesvär
- ökat urineringsbehov på natten
- ökad urineringsfrekvens
- obehag från eller förstörade bröst hos män
- smärtor
- sjukdomskänsla
- viktninskning

*Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer):*

- låg nivå av blodplättar (ibland med blödning eller blåmärken under huden)
- socker i urinen
- hög sockerhalt i blodet
- försämring av metabola diabetestillstånd
- magbesvär
- förstoppning
- leversjukdomar som kan förekomma tillsammans med gulfärgning av hud och ögon, eller mörkfärgad urin (hemolytisk anemi)
- ökad känslighet i huden för solen
- rödlila-röda fläckar
- njurpåverkan
- förvirring

*Mycket sällsynta (kan drabba upp till 1 av 10 000 personer)*

- minskat antal vita blodkroppar
- minskat antal blodplättar som kan leda till blåmärken eller att man blöder lätt (skador på röda blodkroppar)
- svullet tandkött
- uppsvullen buk (gastrit)
- inflammation i levern (hepatit)
- gulfärgad hud (gulsot)
- förhöjda leverenzymen som kan påverka vissa medicinska tester
- ökad muskelspänning
- inflammation i blodkärlen, ofta med hudutslag
- ljuskänslighet
- sjukdomar som kombinerar rigiditet, tremor och/eller rörelsestörningar
- feber, halsont eller sår i munnen, mer frekventa infektioner (brist eller låg nivå av vita blodkroppar)
- blekhet, trötthet, andfåddhet, mörk urin (hemolytisk anemi, onormal nedbrytning av röda blodkropparantingen i blodkärlen eller någon annanstans i kroppen)
- förvirring, trötthet, muskelryckningar och spasmer, snabb andning (hypokloremisk alkalos)
- svår övre magsmärta (inflammation i bukspottkörteln)
- andningssvårigheter med feber, hosta, väsande andning, andfåddhet (andnöd, lungödem, lunginflammation)
- rodnad i ansiktet, ledvärk, muskelbesvär, feber (lupus erythematosus)
- inflammation i blodkärlen med symptom som utslag, lilaaktiga-röda fläckar, feber (vaskulit)
- allvarlig hudsjukdom som ger utslag, rödaktig hud, blåsor på läppar, ögon eller mun, hudfjällning, feber (toxisk epidermal nekrolys)

*Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):*

- förändringar i blodprov för njurfunktion, ökning av kalium i blodet, låg nivå av röda blodkroppar
- onormal test för röda blodkroppar
- låg nivå av viss typ av vita blodkroppar och blodplättar
- ökning av kreatinin i blodet
- onormala leverfunktionsvärden
- kraftigt minskad urinproduktion
- inflammation i blodkärlen
- svaghet, blåmärken och frekventa infektioner (aplastisk anemi)
- minskning av syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjliga tecken på akut trångvinkelglaukom)
- andfåddhet
- kraftig urinminskning (möjliga tecken på njursjukdom eller njursvikt)
- svår hudsjukdom som orsakar hudutslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- febertillstånd (pyrexia)
- blåsbildning på huden (tecken på ett tillstånd som kallas bullös dermatit)
- hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer)

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Dafiro HCT ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Använd inte Dafiro HCT om du ser att förpackningen är skadad eller visar tecken på förändring.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

#### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter**

De aktiva substanserna i är Dafiro HCT är amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa; krospovidon; kolloidal, vattenfri kiseldioxid; magnesiumstearat; hypromellos; makrogol 4000; talk; titandioxid (E171).

#### **Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter**

De aktiva substanserna i är Dafiro HCT är amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa; krospovidon; kolloidal, vattenfri kiseldioxid; magnesiumstearat; hypromellos; makrogol 4000; talk; titandioxid (E171); gul järnoxid (E172); röd järnoxid (E172).

#### **Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter**

De aktiva substanserna i är Dafiro HCT är amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa; krospovidon; kolloidal, vattenfri kiseldioxid; magnesiumstearat; hypromellos; makrogol 4000; talk; titandioxid (E171); gul järnoxid (E172).

#### **Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter**

De aktiva substanserna i är Dafiro HCT är amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 160 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa; krospovidon; kolloidal, vattenfri kiseldioxid; magnesiumstearat; hypromellos; makrogol 4000; talk; gul järnoxid (E172).

**Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter**

De aktiva substanserna i är Dafiro HCT är amlodipin (som amlodipinbesilat), valsartan och hydroklortiazid. Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat), 320 mg valsartan och 25 mg hydroklortiazid.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa; kros повідon; kolloidal, vattenfri kiseldioxid; magnesiumstearat; hypromellos; makrogol 4000; talk; gul järnoxid (E172).

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter är vita, ovala tabletter med "NVR" på ena sidan och "VCL" på andra sidan.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter är blekgula, ovala tabletter med "NVR" på ena sidan och "VDL" på andra sidan.

Dafiro HCT 5 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala tabletter med "NVR" på ena sidan och "VEL" på andra sidan.

Dafiro HCT 10 mg/160 mg/25 mg filmdragerade tabletter är brungula, ovala tabletter med "NVR" på ena sidan och "VHL" på andra sidan.

Dafiro HCT 10 mg/320 mg/25 mg filmdragerade tabletter är brungula, ovala tabletter med "NVR" på ena sidan och "VFL" på andra sidan.

Dafiro HCT finns i förpackningar innehållande 14, 28, 30, 56, 90, 98 eller 280 filmdragerade tabletter, i multipelförpackningar med 280 tabletter (bestående av 4 kartonger, vardera innehållande 70 tabletter eller 20 kartonger, vardera innehållande 14 tabletter) och i sjukhusförpackningar innehållande 56, 98 eller 280 tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida  
<http://www.ema.europa.eu>