

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete  
Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete  
Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

### Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 80 mg valsartana.

### Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

### Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta

### Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

Tamnožuta, okrugla filmom obložena tableta s kosim rubovima i oznakom „NVR“ na jednoj strani te „NV“ na drugoj strani. Približna veličina: promjer 8,20 mm.

### Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

Tamnožuta, ovalna filmom obložena tableta s oznakom „NVR“ na jednoj strani te „ECE“ na drugoj strani. Približna veličina: 14,2 mm (dužina) x 5,7 mm (širina).

### Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

Svijetložuta, ovalna filmom obložena tableta s oznakom „NVR“ na jednoj strani te „UIC“ na drugoj strani. Približna veličina: 14,2 mm (dužina) x 5,7 mm (širina).

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Dafiro je indiciran u odraslih osoba čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom amlodipinom ili valsartanom.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Preporučena doza Dafira je jedna tableta na dan.

Dafiro 5 mg/80 mg se može primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 5 mg ili valsartanom 80 mg.

Dafiro 5 mg/160 mg se može primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 5 mg ili valsartanom 160 mg.

Dafiro 10 mg/160 mg se može primjenjivati u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran samo amlodipinom 10 mg ili valsartanom 160 mg ili s Dafiro 5 mg/160 mg.

Dafiro se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Prije prelaska na fiksnu kombinaciju doza preporučuje se individualno titriranje doze sa sastojcima (tj. amlodipinom i valsartanom). Kada je klinički opravdano, može se uzeti u obzir direktni prijelaz iz monoterapije na fiksnu kombinaciju doza.

Bolesnici koji primaju valsartan i amlodipin u odvojenim tabletama/kapsulama, mogu se radi jednostavnosti prebaciti na Dafiro koji sadrži iste doze sastojaka.

### Oštećenje bubrega

Klinički podaci u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega nisu dostupni. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega nije potrebno prilagođavati doziranje. Savjetuje se praćenje razina kalija i kreatinina kod umjerenog oštećenja bubrega.

### Oštećenje jetre

Dafiro je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Nužan je oprez kod primjene Dafira bolesnicima s oštećenjem jetre ili opstruktivnim bolestima žučnog sustava (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg. Preporučeno doziranje amlodipina nije utvrđeno u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Prilikom prebacivanja hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1) s oštećenjem jetre na amlodipin ili Dafiro, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina u monoterapiji ili amlodipina kao komponente.

### Starije osobe (65 godina starosti ili više)

U starijih bolesnika je potreban oprez prilikom povećavanja doze. Prilikom prebacivanja starijih hipertenzivnih bolesnika koji ispunjavaju uvjete za liječenje (vidjeti dio 4.1) na amlodipin ili Dafiro, treba se koristiti najniža dostupna doza amlodipina u monoterapiji ili amlodipina kao komponente.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Dafira u djece u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Preporučuje se uzeti Dafiro s nešto vode.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, derivate dihidropiridina, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza ili kolestaza.
- Istodobna primjena Dafira s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija istisnog dijela lijevog ventrikula (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i aortalna stenoza visokog stupnja).
- Hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

#### Trudnoća

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA – engl. *angiotensin II receptor antagonists*) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

#### Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

U placebo-kontroliranim ispitivanjima, u 0,4% bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom liječenih Dafiroom viđena je izražena hipotenzija. U bolesnika s aktiviranim renin-angiotenzinskim sustavom (poput bolesnika sa smanjenim volumenom tekućine i/ili sniženom razinom soli na visokim dozama diuretika) koji primaju blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do simptomatske hipotenzije. Preporučuje se korigiranje ovog stanja prije primjene Dafira ili pažljiv liječnički nadzor na početku liječenja.

Ako se uz Dafiro pojavi hipotenzija, bolesnika treba poleći na leđa i po potrebi, mu dati intravensku infuziju fiziološke otopine. Liječenje se može nastaviti kada se krvni tlak stabilizira.

#### Hiperkalijemija

Pri istodobnoj primjeni s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povišiti razine kalija (heparin, itd.) nužan je oprez i često praćenje razina kalija.

#### Stenoza bubrežne arterije

Dafiro se treba primjenjivati s oprezom u liječenju hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega budući da se u ovih bolesnika može povišiti urea u krvi i serumski kreatinin.

#### Transplantacija bubrega

Do danas ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni Dafira u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

### Oštećenje jetre

Valsartan se najvećim dijelom eliminira nepromijenjen putem žuči. Poluvijek amlodipina je produljen i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom; preporuke za doziranje nisu utvrđene. Nužan je poseban oprez kod primjene Dafira bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetre ili opstruktivnim poremećajima žučnog sustava.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, najviša preporučena doza valsartana je 80 mg.

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) doziranje Dafira nije potrebno prilagođavati. Savjetuje se praćenje razina kalija i kreatinina kod umjerenog oštećenja bubrega.

### Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebali liječiti antagonistom angiotenzina II valsartanom, jer njihova primarna bolest utječe na sustav renin-angiotenzin.

### Angioedem

U bolesnika koji su liječeni valsartanom prijavljena je pojava angioedema, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koji uzrokuje opstrukciju dišnih puteva i/ili oticanje lica, usnica, ždrijela i/ili jezika. Neki od tih bolesnika imali su angioedem i ranije, s drugim lijekovima, uključujući i ACE inhibitore. Bolesnici u kojih se razvije angioedem trebaju odmah prekinuti primjenu Dafira i više ga ne smiju ponovo uzimati.

### Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II uključujući valsartan (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka valsartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

### Zatajivanje srca/poslije infarkta miokarda

U podložnih pojedinaca mogu se očekivati promjene bubrežne funkcije kao posljedica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. U bolesnika s teškim zatajivanjem srca čija funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron, liječenje ACE inhibitorima i antagonistima receptora angiotenzina bilo je povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom, i (rijetko) s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću. Slični ishodi prijavljeni su za valsartan. Evaluacija bolesnika sa zatajivanjem srca ili poslije infarkta miokarda uvijek mora uključivati i procjenu funkcije bubrega.

U dugotrajnom, placebo-kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) amlodipina u bolesnika sa zatajivanjem srca ne-ishemijske etiologije III. i IV. stupnja prema NYHA (New York Heart Association Classification), amlodipin je bio povezan s povećanim brojem izvještaja o plućnom edemu, unatoč beznačajnoj razlici u incidenciji pogoršanja zatajivanja srca u usporedbi s placebom.

Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

## Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska

Kao i sa svim drugim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika koji boluju od mitralne stenoze ili značajne stenoze aorte koja nije visokog stupnja.

## Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i ARB-ovi ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Dafiro nije ispitivan ni u jednoj drugoj populaciji bolesnika, osim u bolesnika s hipertenzijom.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Interakcije koje su česte kod ove kombinacije

Nisu provedena ispitivanja interakcija među lijekovima s Dafinom i drugim lijekovima.

#### *Što treba uzeti u obzir kod istodobne primjene*

##### *Drugi antihipertenzivni lijekovi*

Često primjenjivani antihipertenzivni lijekovi (npr. alfa-blokatori, diuretici) i drugi lijekovi koji mogu uzrokovati hipotenzivne nuspojave (npr. triciklički antidepresivi, alfa-blokatori za liječenje benigne hiperplazije prostate) mogu povećati antihipertenzivni učinak ove kombinacije.

### Interakcije povezane s amlodipinom

#### *Istodobna primjena nije preporučena*

##### *Grejp ili sok od grejpa*

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bi u nekih bolesnika moglo doći do povećanja bioraspoloživosti, što rezultira pojačanim učinkom na snižavanje krvnog tlaka.

#### *Opres potreban kod istodobne primjene*

##### *CYP3A4 inhibitori*

Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu izazvati značajno povećanje izloženosti amlodipinu. Klinička translacija takvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

##### *CYP3A4 induktori (antikonvulzivni lijekovi [npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum)*

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, Hypericum perforatum).

##### *Simvastatin*

Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno u bolesnika na amlodipinu.

### *Dantrolen (infuzija)*

U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalijemije preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih na malignu hipertermiju i u zbrinjavanju maligne hipertermije.

### *Takrolimus*

Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

### *Što treba uzeti u obzir kod istodobne primjene*

#### *Drugo*

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

### Interakcije povezane s valsartanom

### *Istodobna primjena nije preporučena*

#### *Litij*

Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan. Stoga, tijekom istodobne primjene preporučuje se pažljivo praćenje razina litija u serumu. Ako se diuretik također koristi, rizik od toksičnosti litija vjerojatno se može povećati i više s Dafirom.

### *Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene soli koji sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razine kalija*

Ako se u kombinaciji s valsartanom propisuje lijek koji utječe na razine kalija, savjetuje se praćenje razina kalija u plazmi.

### *Oprez potreban kod istodobne primjene*

*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAILi), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAIL-e*

Kada se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s NSAIL-ima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Osim toga, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije i do povećanja kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

### *Inhibitori prijenosnika pohrane (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir)*

Rezultati *in vitro* ispitivanja na ljudskom tkivu jetre pokazuju da je valsartan supstrat jetrenog unosnog prijenosnika OATP1B1 i jetrenog efluksnog prijenosnika MRP2. Istodobna primjena inhibitora prijenosnika pohrane (rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog prijenosnika (ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu.

### *Dvostruka blokada RAAS s ARB-ovima, ACE inhibitorima ili aliskirenom*

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-ova ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

### *Drugi*

Kod monoterapije valsartanom nisu nađene klinički značajne interakcije sa sljedećim lijekovima: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

#### Amlodipin

Sigurnost amlodipina u ljudskoj trudnoći nije utvrđen. U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo kad ne postoji sigurnija alternativa i kad sama bolest nosi veći rizik za majku i fetus.

#### Valsartan

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA) se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije zaključan; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Dok nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA), slični rizici mogu postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativna antihipertenzivna liječenja koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA-ima tijekom drugog i trećeg tromjesečja u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti dio 5.3).

Ako je do izloženosti AIIRA-ima došlo od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale AIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 – 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Budući da nisu dostupne informacije o primjeni Dafira tijekom dojenja, stoga se Dafiro tijekom dojenja ne preporučuje te se savjetuje alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

### Plodnost

Ne postoje klinička ispitivanja djelovanja Dafira na plodnost.

#### Valsartan

Valsartan nije imao štetnih učinaka na reprodukciju mužjaka ili ženki štakora pri peroralnim dozama od najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m<sup>2</sup> (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

#### Amlodipin

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija prijavljene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o mogućem učinku amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju sa štakorima nađeni su štetni učinci na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Bolesnici koji uzimaju Dafiro i upravljaju vozilima ili rade na strojevima trebaju imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili iscrpljenost.

Amlodipin može blago ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnici koji uzimaju amlodipin pate od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja mogla bi biti narušena.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost Dafira je ispitivana u pet kontroliranih kliničkih ispitivanja s 5175 bolesnika, od kojih je 2613 primalo valsartan u kombinaciji s amlodipinom. Sljedeće su nuspojave nađene kao najučestalije ili kao najznačajnije ili teške: nazofaringitis, influenza, preosjetljivost, glavobolja, sinkopa, ortostatska hipotenzija, edem, tjestasti edem, facijalni edem, periferni edem, umor, crvenilo uz osjećaj vrućine, astenija i navala vrućine.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti koja se definira kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| MedDRA<br>Klasifikacija<br>organskih<br>sustava | Nuspojave                                | Učestalost  |              |           |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------|--------------|-----------|
|                                                 |                                          | Dafiro      | Amlodipin    | Valsartan |
| Infekcije i<br>infestacije                      | Nazofaringitis                           | Često       | --           | --        |
|                                                 | Influenca                                | Često       | --           | --        |
| Poremećaji krvi i<br>limfnog sustava            | Smanjenje hemoglobina i<br>hematokrita   | --          | --           | Nepoznato |
|                                                 | Leukopenija                              | --          | Vrlo rijetko | --        |
|                                                 | Neutropenija                             | --          | --           | Nepoznato |
|                                                 | Trombocitopenija, ponekad<br>s purpustom | --          | Vrlo rijetko | Nepoznato |
| Poremećaji<br>imunološkog<br>sustava            | Preosjetljivost                          | Rijetko     | Vrlo rijetko | Nepoznato |
| Poremećaji<br>metabolizma i<br>prehrane         | Hiperglikemija                           | --          | Vrlo rijetko | --        |
|                                                 | Hiponatrijemija                          | Manje često | --           | --        |
| Psihijatrijski<br>poremećaji                    | Depresija                                | --          | Manje često  | --        |
|                                                 | Anksioznost                              | Rijetko     | --           | --        |
|                                                 | Nesanica/poremećaji<br>spavanja          | --          | Manje često  | --        |
|                                                 | Promjene raspoloženja                    | --          | Manje često  | --        |
|                                                 | Konfuzija                                | --          | Rijetko      | --        |

|                                                  |                                                                                       |             |               |              |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|--------------|
| Poremećaji živčanog sustava                      | Poremećaj koordinacije                                                                | Manje često | --            | --           |
|                                                  | Omaglica                                                                              | Manje često | Često         | --           |
|                                                  | Posturalna omaglica                                                                   | Manje često | --            | --           |
|                                                  | Disgeuzija                                                                            | --          | Manje često   | --           |
|                                                  | Ekstrapiramidni sindrom                                                               | --          | Nepoznato     | --           |
|                                                  | Glavobolja                                                                            | Često       | Često         | --           |
|                                                  | Hipertonija                                                                           | --          | Vrlo rijetko  | --           |
|                                                  | Parestezija                                                                           | Manje često | Manje često   | --           |
|                                                  | Periferna neuropatija, neuropatija                                                    | --          | Vrlo rijetko  | --           |
|                                                  | Somnolencija                                                                          | Manje često | Često         | --           |
|                                                  | Sinkopa                                                                               | --          | Manje često   | --           |
|                                                  | Tremor                                                                                | --          | Manje često   | --           |
|                                                  | Hipoestezija                                                                          | --          | Manje često   | --           |
| Poremećaji oka                                   | Poremećaj vida                                                                        | Rijetko     | Manje često   | --           |
|                                                  | Oštećenje vida                                                                        | Manje često | Manje često   | --           |
| Poremećaji uha i labirinta                       | Tinitus                                                                               | Rijetko     | Manje često   | --           |
|                                                  | Vrtoglavica                                                                           | Manje često | --            | Manje često  |
| Srčani poremećaji                                | Palpitacije                                                                           | Manje često | Često         | --           |
|                                                  | Sinkopa                                                                               | Rijetko     | --            | --           |
|                                                  | Tahikardija                                                                           | Manje često | --            | --           |
|                                                  | Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijske) | --          | Vrlo rijetko  | --           |
|                                                  | Infarkt miokarda                                                                      | --          | Vrlo rijetko  | --           |
|                                                  |                                                                                       |             |               |              |
| Krvožilni poremećaji                             | Crvenilo uz osjećaj vrućine                                                           | --          | Često         | --           |
|                                                  | Hipotenzija                                                                           | Rijetko     | Manje često   | --           |
|                                                  | Ortostatska hipotenzija                                                               | Manje često | --            | --           |
|                                                  | Vaskulitis                                                                            | --          | Vrlo rijetko  | Nepoznato    |
| Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja | Kašalj                                                                                | Manje često | Vrlo rijetko  | Manje često  |
|                                                  | Dispneja                                                                              | --          | Manje često   | --           |
|                                                  | Faringolaringealna bol                                                                | Manje često | --            | --           |
|                                                  | Rinitis                                                                               | --          | Manje često   | --           |
| Poremećaji probavnog sustava                     | Nelagoda u abdomenu, bol u gornjem abdomenu                                           | Manje često | Često         | Manje često  |
|                                                  | Promijenjene navike pražnjenja crijeva                                                | --          | Manje često   | --           |
|                                                  | Konstipacija                                                                          | Manje često | --            | --           |
|                                                  | Proljev                                                                               | Manje često | Manje često   | --           |
|                                                  | Suha usta                                                                             | Manje često | Manje često   | --           |
|                                                  | Dispepsija                                                                            | --          | Manje često   | --           |
|                                                  | Gastritis                                                                             | --          | Vrlo rijetko  | --           |
|                                                  | Hiperplazija gingive                                                                  | --          | Vrlo rijetko  | --           |
|                                                  | Mučnina                                                                               | Manje često | Često         | --           |
|                                                  | Pankreatitis                                                                          | --          | Vrlo rijetko  | --           |
|                                                  | Povraćanje                                                                            | --          | Manje često   | --           |
|                                                  | Intestinalni angioedem                                                                | --          | --            | Vrlo rijetko |
| Poremećaji jetre i žuči                          | Poremećeni testovi jetrene funkcije, uključujući povišen bilirubin u krvi             | --          | Vrlo rijetko* | Nepoznato    |
|                                                  | Hepatitis                                                                             | --          | Vrlo rijetko  | --           |
|                                                  | Intrahepatična kolestaza, žutica                                                      | --          | Vrlo rijetko  | --           |

|                                                      |                                             |             |              |             |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|--------------|-------------|
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | Alopecija                                   | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Angioedem                                   | --          | Vrlo rijetko | Nepoznato   |
|                                                      | Bulozni dermatitis                          | --          | --           | Nepoznato   |
|                                                      | Eritem                                      | Manje često | --           | --          |
|                                                      | Multiformni eritem                          | --          | Vrlo rijetko | --          |
|                                                      | Egzantem                                    | Rijetko     | Manje često  | --          |
|                                                      | Hiperhidroza                                | Rijetko     | Manje često  | --          |
|                                                      | Fotosenzitivna reakcija                     | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Svrbež                                      | Rijetko     | Manje često  | Nepoznato   |
|                                                      | Purpura                                     | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Osip                                        | Manje često | Manje često  | Nepoznato   |
|                                                      | Promjena boje kože                          | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Urtikarija i drugi vrste osipa              | --          | Vrlo rijetko | --          |
|                                                      | Eksfolijativni dermatitis                   | --          | Vrlo rijetko | --          |
|                                                      | Stevens-Johnsonov sindrom                   | --          | Vrlo rijetko | --          |
|                                                      | Quinckeov edem                              | --          | Vrlo rijetko | --          |
|                                                      | Toksična epidermalna nekroliza              | --          | Nepoznato    | --          |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Artralgija                                  | Manje često | Manje često  | --          |
|                                                      | Bol u leđima                                | Manje često | Manje često  | --          |
|                                                      | Oticanje zglobova                           | Manje često | --           | --          |
|                                                      | Spazam mišića                               | Rijetko     | Manje često  | --          |
|                                                      | Mijalgija                                   | --          | Manje često  | Nepoznato   |
|                                                      | Oticanje gležnjeva                          | --          | Često        | --          |
|                                                      | Osjećaj težine                              | Rijetko     | --           | --          |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               | Povišen kreatinin u krvi                    | --          | --           | Nepoznato   |
|                                                      | Poremećaj mikturicije                       | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Nokturija                                   | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Polakiurija                                 | Rijetko     | Manje često  | --          |
|                                                      | Poliurija                                   | Rijetko     | --           | --          |
|                                                      | Zatajenje i oštećenje bubrega               | --          | --           | Nepoznato   |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            | Impotencija                                 | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Eretilna disfunkcija                        | Rijetko     | --           | --          |
|                                                      | Ginekomastija                               | --          | Manje često  | --          |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | Astenija                                    | Često       | Manje često  | --          |
|                                                      | Nelagoda, malaksalost                       | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Umor                                        | Često       | Često        | Manje često |
|                                                      | Facijalni edem                              | Često       | --           | --          |
|                                                      | Crvenilo uz osjećaj vrućine, navale vrućine | Često       | --           | --          |
|                                                      | Bol u prsima koja nije povezana sa srcem    | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Edem                                        | Često       | Često        | --          |
|                                                      | Periferni edemi                             | Često       | --           | --          |
|                                                      | Bol                                         | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Tjestasti edemi                             | Često       | --           | --          |
| Pretrage                                             | Povišen kalij u krvi                        | --          | --           | Nepoznato   |
|                                                      | Povećanje tjelesne težine                   | --          | Manje često  | --          |
|                                                      | Smanjenje tjelesne težine                   | --          | Manje često  | --          |

\* Uglavnom upućuje na kolestazu

### Dodatne informacije o kombinaciji

Periferni edem, kao poznata nuspojava amlodipina, općenito je opažen s nižom incidencijom u bolesnika koji su primali kombinaciju amlodipina/valsartana, nego u onih koji su primali samo amlodipin. U dvostruko slijepim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima incidencija perifernih edema po dozi bila je sljedeća:

| % bolesnika koji su imali<br>perifernu edeme |     | Valsartan (mg) |     |     |     |     |
|----------------------------------------------|-----|----------------|-----|-----|-----|-----|
|                                              |     | 0              | 40  | 80  | 160 | 320 |
| Amlodipin (mg)                               | 0   | 3,0            | 5,5 | 2,4 | 1,6 | 0,9 |
|                                              | 2,5 | 8,0            | 2,3 | 5,4 | 2,4 | 3,9 |
|                                              | 5   | 3,1            | 4,8 | 2,3 | 2,1 | 2,4 |
|                                              | 10  | 10,3           | ND  | ND  | 9,0 | 9,5 |

Srednja vrijednost incidencije perifernih edema ravnomjerno raspoređena po svim dozama bila je 5,1% kod kombinacije amlodipin/valsartan.

### Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave koje su ranije prijavljene s jednom od pojedinačnih komponenti (amlodipinom ili valsartanom) mogu biti i moguće nuspojave Dafira, iako nisu uočene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet.

#### Amlodipin

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Često</i>        | Somnolencija, omaglica, palpitacije, bol u abdomenu, mučnina, oticanje gležnjeva.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Manje često</i>  | Nesanica, promjene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija, tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, poremećaj vida (uključujući diplopiju), tinitus, hipotenziju, dispneju, rinitis, povraćanje, dispepsija, alopecija, purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, svrbež, egzantem, mialgija, grčevi u mišićima, bol, poremećaj mikturicije, povećana učestalost mokrenja, impotencija, ginekomastija, bol u prsima, malaksalost, povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine. |
| <i>Rijetko</i>      | Konfuzija.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Vrlo rijetko</i> | Leukocitopenija, trombocitopenija, alergijske reakcije, hiperglikemija, hipertoniya, periferna neuropatija, infarkt miokarda, aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atriya), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingive, hepatitis, žutica, povišenje jetrenih enzima*, angioedem, multififormni eritem, urtikarija, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinkeov edem, fotosenzitivnost.                                       |
| <i>Nepoznato</i>    | Toksična epidermalna nekroliza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

\* uglavnom upućuje na kolestazu

Prijavljeni su izolirani slučajevi ekstrapiramidnog sindroma.

#### Valsartan

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Nepoznato</i> | Sniženje hemoglobina, sniženje hematokrita, neutropenija, trombocitopenija, povišenje kalija u serumu, povišenje vrijednosti jetrenih funkcija uključujući povišenje bilirubina u serumu, zatajenje i oštećenje bubrega, povišenje kreatinina u serumu, angioedem, mialgija, vaskulitis, preosjetljivost uključujući serumsku bolest. |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi

Nema iskustva s predoziranjem Dafirom. Glavni simptom predoziranja valsartanom vjerojatno je izrazita hipotenzija s omaglicom. Predoziranje amlodipinom može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije te moguće refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i potencijalno produljena sistemska hipotenzija, uključujući šok sa smrtnim ishodom, prilikom primjene amlodipina.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

### Liječenje

Ako je lijek uzet nedavno, u obzir dolazi izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca. Pokazano je da primjena aktivnog ugljena zdravim dobrovoljcima odmah ili do dva sata nakon ingestije amlodipina značajno smanjuje apsorpciju amlodipina. Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja Dafirom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta, uz praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja. Vazokonstriktor može pomoći u ponovnoj uspostavi vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može pomoći u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

I valsartan i amlodipin se ne mogu ukloniti hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, antagonisti angiotenzina II, kombinacije; antagonisti angiotenzina II i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09DB01

Dafiro kombinira dva antihipertenzivna sastojka s komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: amlodipin pripada skupini kalcijevih antagonista, dok valsartan pripada skupini antagonista angiotenzina II. Kombinacija ovih lijekova ima dodatni antihipertenzivni učinak, čime u većoj mjeri snižava krvni tlak nego svaka od pojedinih komponenti samostalno.

### Amlodipin/Valsartan

Kombinacija amlodipina i valsartana dovodi do dodatnog sniženja krvnog tlaka povezanog s dozom unutar terapijskog raspona doze. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze kombinacije održan je tijekom 24 sata.

### Placebo kontrolirana ispitivanja

Više od 1400 hipertenzivnih bolesnika primalo je Dafiro jednom dnevno u dva placebo kontrolirana klinička ispitivanja. Odrasle osobe s blagom do umjerenom nekomplikiranom esencijalnom hipertenzijom (srednja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju  $\geq 95$  i  $< 110$  mmHg) bile su uključene u ispitivanje. Bolesnici s visokim kardiovaskularnim rizicima – zatajivanje srca, tip I i loše kontrolirani tip II šećerne bolesti, kao i s infarktom miokarda ili moždanim udarom unutar godinu dana u anamnezi – bili su isključeni iz ispitivanja.

#### Aktivno kontrolirana ispitivanja u bolesnika koji nisu odgovarali na monoterapiju

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina je u bolesnika, koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani valsartanom 160 mg, pokazalo normalizaciju krvnog tlaka (donja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju <90 mmHg na kraju ispitivanja) u 75% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom 10 mg/160 mg i 62% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom 5 mg/160 mg, u usporedbi s 53% bolesnika koji su ostali na valsartanu 160 mg. Dodatak amlodipina 10 mg i 5 mg doveo je do dodatnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 6,0/4,8 mmHg, odnosno 3,9/2,9 mmHg, u usporedbi s bolesnicima koji su ostali samo na valsartanu 160 mg.

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje paralelnih skupina je u bolesnika, koji nisu bili odgovarajuće kontrolirani amlodipinom 10 mg, pokazalo normalizaciju krvnog tlaka (donja vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju <90 mmHg na kraju ispitivanja) u 78% bolesnika liječenih amlodipinom/valsartanom 10 mg/160 mg, u usporedbi s 67% bolesnika koji su ostali na amlodipinu 10 mg. Dodatak valsartana 160 mg doveo je do dodatnog sniženja sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka za 2,9/2,1 mmHg, u usporedbi s bolesnicima koji su ostali samo na amlodipinu 10 mg.

Dafiro je također ispitivan u aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju sa 130 hipertenzivnih bolesnika sa srednjom vrijednošću dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju  $\geq 110$  mmHg i <120 mmHg. U tom ispitivanju (početni krvni tlak 171/113 mmHg), liječenje Dafiro 5 mg/160 mg titriranim do 10 mg/160 mg snizilo je krvni tlak u sjedećem položaju za 36/29 mmHg, u usporedbi s 32/28 mmHg kod liječenja lizinoprilom/hidroklorotiazidom 10 mg/12,5 mg titriranim do 20 mg/12,5 mg.

U dva dugotrajna ispitivanja praćenja, učinak Dafira bio je održan tijekom više od jedne godine. Nagli prekid primjene Dafira nije bio povezan s naglim povišenjem krvnog tlaka.

Dob, spol, rasa ili indeks tjelesne mase ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, <30 kg/m<sup>2</sup>) nisu utjecali na odgovor na Dafiro.

Dafiro nije ispitivan ni u jednoj drugoj populaciji bolesnika, osim u bolesnika s hipertenzijom. Valsartan je ispitivan u bolesnika nakon infarkta miokarda i u bolesnika sa zatajivanjem srca. Amlodipin je ispitivan u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom, vazospastičnom anginom i angiografski dokumentiranom bolešću koronarnih arterija.

#### Amlodipin

Amlodipinska komponenta Dafira inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatki mišić krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina je zbog direktnog relaksirajućeg učinka na glatki mišić krvnih žila, što uzrokuje smanjenje periferne vaskularne rezistencije i krvnog tlaka. Eksperimentalni podaci ukazuju da se amlodipin veže i na dihidropiridinska i na ne-dihidropiridinska vezna mjesta. Kontraktilni procesi srčanog mišića i glatkog mišića krvnih žila ovise o kretanju izvanstaničnih iona kalcija u ove stanice kroz specifične ionske kanale.

Nakon primjene terapijskih doza bolesnicima s hipertenzijom, amlodipin dovodi do vazodilatacije, što rezultira sniženjem krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju. Ova sniženja krvnog tlaka nisu praćena značajnim promjenama srčane frekvencije ili razina katekolamina u plazmi kod kroničnog doziranja.

Koncentracije u plazmi koreliraju s učinkom i u mladih i u starijih bolesnika.

U hipertenzivnih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, terapijske doze amlodipina rezultiraju smanjenjem bubrežne vaskularne rezistencije i povećanjem brzine glomerularne filtracije te učinkovitim protokom plazme kroz bubrege, bez promjene u filtracijskom udjelu ili proteinurije.

Kao i kod drugih blokatora kalcijevih kanala, hemodinamska mjerenja srčane funkcije u mirovanju i tijekom opterećenja (ili tempiranog hoda) u bolesnika s normalnom funkcijom ventrikula liječenih amlodipinom pokazala su općenito mali porast srčanog indeksa bez značajnog utjecaja na  $dP/dt$  ili na krajnji dijasbolički tlak lijevog ventrikula ili volumen lijevog ventrikula. U hemodinamskim ispitivanjima, amlodipin nije bio povezan s negativnim inotropnim učinkom kada se primjenjivao u rasponu terapijskih doza zdravim životinjama i ljudima, čak i kada se u ljudi primjenjivao istodobno s beta-blokatorima.

Amlodipin ne mijenja funkciju sinoatrijskog čvora ili atrioventrikularno provođenje u zdravih životinja ili ljudi. U kliničkim ispitivanjima u kojima je amlodipin primjenjivan u kombinaciji s beta-blokatorima u bolesnika ili s hipertenzijom ili anginom, nisu opaženi štetni učinci vezani uz elektrokardiografske parametre.

#### Primjena u hipertenzivnih bolesnika

Randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje pobola i smrtnosti pod nazivom Antihipertenzivno i antilipidno liječenje u cilju sprečavanja srčanog udara (ALLHAT) provedeno je da bi se usporedile novije terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije s terapijom tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan u blagoj do umjerenoj hipertenziji.

Randomizirano je ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili stariji randomizirano je u terapijske skupine i praćeno u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentaciju o drugoj aterosklerotskoj kardiovaskularnoj bolesti (ukupno 51,5%), šećernu bolest tipa 2 (36,1%), lipoprotein visoke gustoće - kolesterol <35 mg/dl ili <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivni status pušača (21,9%).

Primarni ishod bio je kompozit koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu: omjer rizika (OR) 0,98 95% CI (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Među sekundarnim ishodima incidencija zatajivanja srca (komponenta kompozita kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) bila je značajno viša u skupini na amlodipinu u usporedbi sa skupinom koja je uzimala klortalidon (10,2% naspram 7,7%, OR 1,38, 95% CI [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Međutim, kad je riječ o smrtnosti od svih uzroka, između terapije temeljene na amlodipinu i terapije temeljene na klortalidonu nije bilo značajne razlike OR 0,96 95% CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

#### Valsartan

Valsartan je aktivan, potentan i specifičan antagonist angiotenzin II receptora pri peroralnoj primjeni. Djeluje selektivno na podvrstu receptora  $AT_1$ , odgovornu za poznata djelovanja angiotenzina II. Povišene razine angiotenzina II u plazmi, nakon blokade  $AT_1$  receptora valsartanom, mogu stimulirati neblokiran podtip  $AT_2$  receptora, što, čini se, djeluje kao protuteža učinku  $AT_1$  receptora. Valsartan ne iskazuje parcijalnu agonističku aktivnost na  $AT_1$  receptor te ima znatno veći afinitet za  $AT_1$  receptor (oko 20 000 puta) nego za  $AT_2$  receptor.

Valsartan ne inhibira ACE, poznat i kao kininaza II, koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II te razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka na ACE, ne pojačava djelovanje bradikinina ni supstance P, antagonisti angiotenzina II vrlo vjerojatno ne mogu biti povezani s kašljanjem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE inhibitorom, incidencija suhog kašlja bila je značajno ( $p<0,05$ ) niža u bolesnika liječenih valsartanom, nego u onih liječenih ACE inhibitorom (2,6% naspram 7,9%). U kliničkom ispitivanju bolesnika s anamnezom suhog kašlja tijekom terapije ACE inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19,0% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik, u odnosu na 68,5% ispitanika liječenih ACE inhibitorom ( $p<0,05$ ). Valsartan se ne veže niti blokira druge hormonske receptore ili ionske kanale, za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka, bez utjecaja na brzinu pulsa.

U većine bolesnika nastup antihipertenzivne aktivnosti počinje unutar 2 sata nakon primjene jednokratne peroralne doze, a vršni pad krvnog tlaka postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje više od 24 sata nakon primjene. Tijekom ponovljene primjene, maksimalno se sniženje krvnog tlaka s bilo kojom dozom općenito se postiže unutar 2-4 tjedna te se održava tijekom dugotrajne terapije. Nagli prekid liječenja valsartanom nije bio povezan s pojavom povratne hipertenzije ili drugih klinički štetnih događaja.

#### Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s ARB-ovima.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i ARB-ove.

ACE inhibitori i ARB-ovi stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (vidjeti dio 4.4).

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili ARB-ovima u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Linearnost

Amlodipin i valsartan pokazuju linearnu farmakokinetiku.

### Amlodipin/Valsartan

Nakon peroralne primjene Dafiroa, vršne koncentracije amlodipina i valsartana u plazmi postižu se u 3 odnosno 6–8 sati. Brzina i opseg apsorpcije Dafira jednaki su bioraspoloživosti valsartana i amlodipina kada se primjenjuju kao pojedinačne tablete.

### Amlodipine

*Apsorpcija:* Nakon peroralne primjene terapijskih doza samo amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se u 6–12 sati. Apsolutna bioraspoloživost je izračunata između 64% i 80%. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

*Distribucija:* Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se u otprilike 97,5% cirkulirajućeg lijeka veže na proteine plazme.

*Biotransformacija:* Amlodipin se u velikoj mjeri (otprilike 90%) metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita.

*Eliminacija:* Eliminacija amlodipina iz plazme je bifazna, s poluvijekom eliminacije od otprilike 30 do 50 sati. Stanje dinamičke ravnoteže razina u plazmi postiže se nakon kontinuirane primjene tijekom 7–8 dana. Mokraćom se izlučuje deset posto originalnog amlodipina i 60% metabolita amlodipina.

### Valsartan

*Apsorpcija:* Nakon peroralne primjene samo valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se u 2–4 sata. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti je 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC) valsartanu za oko 40% i vršnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 h nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, to smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

*Distribucija:* Volumen distribucije valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene je oko 17 litara, što upućuje na to da se valsartan ne distribuira u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske proteine (94–97%), uglavnom na serumski albumin.

*Biotransformacija:* Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je identificiran hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit nije farmakološki aktivan.

*Eliminacija:* Valsartan pokazuje multiekspencijalnu kinetiku raspadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h i  $t_{1/2\beta}$  oko 9 h). Valsartan se primarno eliminira stolicom (oko 83% doze) i mokraćom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme je oko 2 l/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvijek valsartana je 6 sati.

### Posebne populacije

#### Pedijatrijska populacija (ispod 18 godina starosti)

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji.

#### Starije osobe (65 godina ili više)

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u mladim i starijim bolesnika. U starijim bolesnika postoji sklonost smanjenju klirensa amlodipina, što uzrokuje povećanja površine ispod krivulje (AUC) i poluvijeka eliminacije. Srednja sistemska vrijednost AUC valsartana viša je za 70% u starijih osoba nego u mladim osoba, te je stoga nužan oprez pri povećavanju doze.

#### Oštećenje bubrega

Oštećenje bubrega ne utječe u značajnoj mjeri na farmakokinetiku amlodipina. Kao što se i očekuje za lijek čiji bubrežni klirens iznosi samo 30% ukupnog klirensa iz plazme, nije uočena korelacija između funkcije bubrega i sistemske izloženosti valsartanu.

#### Oštećenje jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s oštećenjem jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim povećanjem AUC-a za otprilike 40–60%. U bolesnika s blagom do umjerenom kroničnom bolešću jetre, izloženost (mjereno AUC vrijednostima) valsartanu u prosjeku je dva puta veća od one u zdravih dobrovoljaca (odgovarajuće uspoređenim s obzirom na dob, spol i težinu). U bolesnika s bolešću jetre nužan je oprez (vidjeti dio 4.2).

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Amlodipin/Valsartan

Nuspojave opažene u ispitivanjima na životinjama, s mogućim kliničkim značajem, bile su sljedeće: Histopatološki znakovi upale žljezdanog epitela želuca viđeni su u mužjaka štakora pri izloženosti od oko 1,9 (valsartan) i 2,6 (amlodipin) puta većima od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Pri višim izloženostima, nastale su ulceracije i erozije sluznice želuca i u ženki i u mužjaka. Slične promjene su također viđene u skupini koja je bila samo na valsartanu (izloženost 8,5–11,0 puta veća od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana).

Nađena je povećana incidencija i težina bazofilije/hijalinizacije bubrežnih tubula, dilatacija i odljeva, kao i intersticijska limfocitna upala te medijalna hipertrofija arteriola pri izloženosti 8–13 (valsartan) i 7–8 (amlodipin) puta višim od izloženosti kliničkim dozama od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Slične su promjene nađene i u skupini koja je bila samo na valsartanu (izloženost 8,5–11,0 puta viša od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana).

U ispitivanju embriofetalnog razvoja štakora, zamjećene su povećane incidencije dilatacije uretera, malformiranih sternala, te neosificiranih falangi prednjih šapa pri izloženosti oko 12 (valsartan) i 10 (amlodipin) puta višoj od izloženosti kliničkim dozama od 160 mg valsartana i 10 mg amlodipina. Dilatirani ureteri također su nađeni u skupini koja je bila samo na valsartanu (izloženost 12 puta veća od izloženosti kliničkom dozom od 160 mg valsartana). U ovom su ispitivanju nađeni tek skromni znakovi materinske toksičnosti (umjereno smanjenje tjelesne težine). Razina bez uočenih učinaka na razvojne poremećaje opažena je kod 3- (valsartan) i 4- (amlodipin) puta veće izloženosti od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a).

Nije bilo dokaza mutagenosti, klastogenosti ni karcinogenosti pojedinačnih komponenti.

#### Amlodipin

##### Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja na reprodukciju štakora i miševa pokazala su odgodu okota, produljeno trajanje poroda i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama koje su otprilike 50 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/kg.

##### Poremećaj plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora koji su primali amlodipin (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama od najviše 10 mg/kg/dan (8 puta\* više od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izražene u mg/m<sup>2</sup>). U drugom ispitivanju sa štakorima u kojem su mužjaci 30 dana primali amlodipin bezilat u dozi usporedivoj s dozom za ljude izraženoj u mg/kg, nađeni su sniženi folikulostimulirajući hormon i testosteron u plazmi, kao i smanjenja gustoće sperme i smanjeni broj zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

##### Karcinogeneza, mutogeneza

Štakori i miševi koji su dvije godine primali amlodipin s hranom u koncentracijama koje su prema izračunu osiguravale razine dnevnog doziranja od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazali nikakav dokaz karcinogenosti. Najviša doza (za miševe slična, a za štakore jednaka dvostruko),\* najvišoj preporučenoj kliničkoj dozi od 10 mg izraženoj u mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu najviše podnošljive doze za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila nikakve učinke povezane s lijekom bilo na razini gena ili kromosoma.

\* na temelju tjelesne težine bolesnika od 50 kg

## Valsartan

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U štakora su doze pri kojima se javlja materinska toksičnost (600 mg/kg/dan) u posljednjim danima gestacije i laktacije dovele do nižeg preživljavanja, nižeg prinosa težine i odgođenog razvoja (odvojenost ušne školjke i otvaranje slušnog kanala) u mladunčadi (vidjeti dio 4.6). Takve doze u štakora (600 mg/kg/dan) otprilike su 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m<sup>2</sup> (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) u štakora su uzrokovale sniženje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita) i dokazale promjene u hemodinamici bubrega (lagano povišen dušik iz ureje u krvi te bubrežna tubularna hiperplazija i bazofilija u mužjaka). Takve doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) otprilike su 6 i 18 puta veće od najviše preporučene doze za ljude izražene u mg/m<sup>2</sup> (u izračunima je korištena pretpostavka da je peroralna doza 320 mg/dan i da je tjelesna težina bolesnika 60 kg).

U marmoseta su pri usporedivim dozama promjene bile slične iako teže, osobito u bubrezima, gdje su se promjene razvile u nefropatiju uključujući povišen dušik iz ureje u krvi i kreatinin.

Hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica također je viđena u obje vrste. Za sve se promjene smatralo da ih je uzrokovalo farmakološko djelovanje valsartana koji stvara produljenu hipotenziju, osobito u marmoseta. Kod terapijskih doza valsartana u ljudi čini se da hipertrofija jukstaglomerularnih bubrežnih stanica nema nikakav značaj.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

##### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon (tip A)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

##### Ovojnica

hipromeloza zamjenski tip 2910 (3 mPas)  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
makrogol 4000  
talk

#### Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

##### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon (tip A)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica

hipromeloza zamjenski tip 2910 (3 mPas)  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
makrogol 4000  
talk

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon (tip A)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica

hipromeloza zamjenski tip 2910 (3 mPas)  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)  
makrogol 4000  
talk

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVDC blisteri. Jedan blister sadrži 7, 10 ili 14 filmom obloženih tableta.

Veličina pakiranja: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ili 280 filmom obloženih tableta i višestruko pakiranje koje sadrži 280 (4x70 ili 20x14) filmom obloženih tableta.

PVC/PVDC perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze. Jedan blister sadrži 7, 10 ili 14 filmom obloženih tableta.

Veličina pakiranja: 56, 98 ili 280 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/371/001  
EU/1/06/371/002  
EU/1/06/371/003  
EU/1/06/371/004  
EU/1/06/371/005  
EU/1/06/371/006  
EU/1/06/371/007  
EU/1/06/371/008  
EU/1/06/371/025  
EU/1/06/371/026  
EU/1/06/371/027  
EU/1/06/371/034  
EU/1/06/371/037

### Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/371/009  
EU/1/06/371/010  
EU/1/06/371/011  
EU/1/06/371/012  
EU/1/06/371/013  
EU/1/06/371/014  
EU/1/06/371/015  
EU/1/06/371/016  
EU/1/06/371/028  
EU/1/06/371/029  
EU/1/06/371/030  
EU/1/06/371/035  
EU/1/06/371/038

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete

EU/1/06/371/017  
EU/1/06/371/018  
EU/1/06/371/019  
EU/1/06/371/020  
EU/1/06/371/021  
EU/1/06/371/022  
EU/1/06/371/023  
EU/1/06/371/024  
EU/1/06/371/031  
EU/1/06/371/032  
EU/1/06/371/033  
EU/1/06/371/036  
EU/1/06/371/039

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. siječanj 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. studeni 2011.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Italija

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španjolska

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 80 mg valsartana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta  
14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
30 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
90 filmom obloženih tableta  
98 filmom obloženih tableta  
280 filmom obloženih tableta  
56x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  
98x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  
280x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

|                 |                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------|
| EU/1/06/371/001 | 7 filmom obloženih tableta                      |
| EU/1/06/371/002 | 14 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/003 | 28 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/004 | 30 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/005 | 56 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/006 | 90 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/007 | 98 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/008 | 280 filmom obloženih tableta                    |
| EU/1/06/371/025 | 56x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  |
| EU/1/06/371/026 | 98x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  |
| EU/1/06/371/027 | 280x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza) |

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16.    PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|-------------------------------------------|

Dafiro 5 mg/80 mg

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>17.    JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|-----------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 80 mg valsartana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

70 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.  
14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/06/371/034 | 280 filmom obloženih tableta (4x70)  |
| EU/1/06/371/037 | 280 filmom obloženih tableta (20x14) |

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dafiro 5 mg/80 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 80 mg valsartana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 280 (4 pakiranja od 70) filmom obloženih tableta  
Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/06/371/034 | 280 filmom obloženih tableta (4x70)  |
| EU/1/06/371/037 | 280 filmom obloženih tableta (20x14) |

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dafiro 5 mg/80 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE\_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta  
14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
30 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
90 filmom obloženih tableta  
98 filmom obloženih tableta  
280 filmom obloženih tableta  
56x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  
98x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  
280x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

|                 |                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------|
| EU/1/06/371/009 | 7 filmom obloženih tableta                      |
| EU/1/06/371/010 | 14 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/011 | 28 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/012 | 30 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/013 | 56 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/014 | 90 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/015 | 98 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/016 | 280 filmom obloženih tableta                    |
| EU/1/06/371/028 | 56x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  |
| EU/1/06/371/029 | 98x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  |
| EU/1/06/371/030 | 280x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza) |

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16.    PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|-------------------------------------------|

Dafiro 5 mg/160 mg

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>17.    JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|-----------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

70 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.  
14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/06/371/035 | 280 filmom obloženih tableta (4x70)  |
| EU/1/06/371/038 | 280 filmom obloženih tableta (20x14) |

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

Lijek se izdaje na recept.

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

Dafiro 5 mg/160 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 280 (4 pakiranja od 70) filmom obloženih tableta  
Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/06/371/035 | 280 filmom obloženih tableta (4x70)  |
| EU/1/06/371/038 | 280 filmom obloženih tableta (20x14) |

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dafiro 5 mg/160 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE\_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA****1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta  
14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
30 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
90 filmom obloženih tableta  
98 filmom obloženih tableta  
280 filmom obloženih tableta  
56x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  
98x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  
280x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

|                 |                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------|
| EU/1/06/371/017 | 7 filmom obloženih tableta                      |
| EU/1/06/371/018 | 14 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/019 | 28 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/020 | 30 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/021 | 56 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/022 | 90 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/023 | 98 filmom obloženih tableta                     |
| EU/1/06/371/024 | 280 filmom obloženih tableta                    |
| EU/1/06/371/031 | 56x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  |
| EU/1/06/371/032 | 98x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza)  |
| EU/1/06/371/033 | 280x1 filmom obloženih tableta (jedinična doza) |

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16.    PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|-------------------------------------------|

Dafiro 10 mg/160 mg

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>17.    JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|-----------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

70 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.  
14 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne smije se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/06/371/036 | 280 filmom obloženih tableta (4x70)  |
| EU/1/06/371/039 | 280 filmom obloženih tableta (20x14) |

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

Lijek se izdaje na recept.

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

Dafiro 10 mg/160 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 160 mg valsartana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 280 (4 pakiranja od 70) filmom obloženih tableta  
Višestruko pakiranje: 280 (20 pakiranja od 14) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/06/371/036 | 280 filmom obloženih tableta (4x70)  |
| EU/1/06/371/039 | 280 filmom obloženih tableta (20x14) |

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dafiro 10 mg/160 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE\_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

**Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete**  
**Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete**  
**Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete**  
amlodipin/valsartan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Dafiro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Dafiro
3. Kako uzimati Dafiro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Dafiro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Dafiro i za što se koristi**

Dafiro tablete sadrže dvije djelatne tvari koje se zovu amlodipin i valsartan. Obje tvari pomažu u kontroli povišenog krvnog tlaka.

- Amlodipin pripada skupini tvari koje se nazivaju „blokatori kalcijevih kanala“. Amlodipin sprečava ulazak kalcija u stijenku krvne žile i tako sprečava sužavanje krvne žile.
- Valsartan pripada skupini tvari koje se nazivaju „antagonisti angiotenzin II receptora“. Angiotenzin II se stvara u tijelu i dovodi do sužavanja krvnih žila te na taj način povećava krvni tlak. Valsartan djeluje tako što blokira učinak angiotenzina II.

To znači da oba ova lijeka pomažu u sprečavanju sužavanja krvnih žila. Rezultat toga je opuštanje krvnih žila i snižavanje krvnog tlaka.

Dafiro se primjenjuje za liječenje povišenog krvnog tlaka u odraslih osoba čiji krvni tlak nije dovoljno kontroliran bilo samo amlodipinom ili samo valsartanom.

### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Dafiro**

#### **Nemojte uzimati Dafiro**

- ako ste alergični na amlodipin ili na bilo koji drugi blokator kalcijevih kanala. To može uključivati svrbež, crvenilo kože ili teškoće pri disanju.
- ako ste alergični na valsartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, porazgovarajte sa svojim liječnikom prije uzimanja Dafira.
- ako imate teške probleme s jetrom ili probleme sa žuču, poput bilijarne ciroze ili kolestaze.
- ako ste trudni više od 3 mjeseca. (Također je bolje izbjegavati Dafiro u ranoj trudnoći, pogledajte dio Trudnoća).
- ako imate jako nizak krvni tlak (hipotenzija).
- ako imate suženje aortnog zaliska (stenoza aorte) ili kardiogeni šok (stanje u kojem Vaše srce ne može opskrbiti tijelo dovoljnom količinom krvi).
- ako patite od zatajivanja srca nakon srčanog udara.

- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

**Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, nemojte uzeti Dafiro i obavijestite svog liječnika.**

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Dafiro:

- ako ste bili bolesni (povraćanje ili proljev).
- ako imate probleme s jetrom ili bubrežima.
- ako Vam je presađen bubreg ili ako Vam je rečeno da imate suženje bubrežnih arterija.
- ako bolujete od stanja koje utječe na nadbubrežne žlijezde, a naziva se „primarni hiperaldosteronizam“.
- ako ste imali zatajivanje srca ili ste doživjeli srčani udar. Pridržavajte se pažljivo uputa svog liječnika o početnoj dozi. Liječnik može također provjeriti funkciju Vaših bubrega.
- ako Vam je liječnik rekao da imate suženje srčanih zalistaka (zvano „aortalna ili mitralna stenoza“) ili da je debljina vašeg srčanog mišića nenormalno povećana (zvano „opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija“).
- ako ste uočili pojavu oticanja, osobito lica i grla, dok ste uzimali druge lijekove (uključujući inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima). Ako dobijete ove simptome, prekinite uzimati Dafiro i odmah se javite svom liječniku. Nemojte više nikad uzimati Dafiro.
- ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja Dafira. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Dafiro bez savjetovanja s liječnikom.
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
  - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
  - aliskiren.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Pogledajte također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Dafiro“.

**Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika prije uzimanja Dafira.**

### **Djeca i adolescenti**

Primjena Dafira u djece i adolescenata se ne preporučuje (ispod 18 godina starosti).

### **Drugi lijekovi i Dafiro**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima ćete možda morati prekinuti uzimati jedan od lijekova. To se posebno odnosi na lijekove koji su niže navedeni:

- ACE inhibitori ili aliskiren (pogledajte također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Dafiro“ i „Upozorenja i mjere opreza“);
- diuretici (vrsta lijeka koja se naziva i „tablete za mokrenje“ koje povećavaju količinu mokraće koju proizvodite);
- litij (lijek koji se koristi za liječenje nekih vrsta depresije);
- diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene za sol koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razinu kalija;
- određene vrste lijekova protiv bolova koji se nazivaju nesteoridni protuupalni lijekovi (NSAILi) ili selektivnim inhibitorima ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitori). Liječnik će Vam možda provjeriti i bubrežnu funkciju;
- antikonvulzivni lijekovi (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon);
- gospina trava;
- nitroglicerini i drugi nitrati, ili drugi lijekovi koji se nazivaju „vazodilatatori“;

- lijekovi koji se primjenjuju za liječenje HIV infekcije/SIDA (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija (npr. rifampicin, eritromicin, klaritromicin, telitromicin);
- verapamil, diltiazem (lijekovi za srce);
- simvastatin (lijekovi koji se koriste za kontrolu visokih razina kolesterola);
- dantrolen (infuzija za teške poremećaje tjelesne temperature);
- takrolimus (upotrebljava se za kontrolu imunosnog odgovora Vašeg tijela, što omogućuje Vašem tijelu da prihvati transplantirani organ);
- lijekovi koji se koriste kao zaštita od odbacivanja transplantata (ciklosporin).

### **Dafiro s hranom i pićem**

Bolesnici koji uzimaju Dafiro ne smiju konzumirati grejp ili sok od grejpa. Grejp i sok od grejpa u nekih bolesnika može dovesti do povećanja razina djelatne tvari amlodipina u krvi, što može uzrokovati neočekivano pojačani učinak na snižavanje krvnog tlaka.

### **Trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli postati) trudni. Liječnik će Vas u pravilu savjetovati da prekinete uzimati Dafiro prije trudnoće ili čim saznate da ste trudni te će Vas savjetovati da uzmete drugi lijek umjesto Dafira. Dafiro se ne preporučuje u ranoj trudnoći (prva 3 mjeseca) te se ne smije uzimati kada ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naštetiti Vašem djetetu ako se uzima nakon trećeg mjeseca trudnoće.

#### Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate početi dojiti. Pokazalo se da amlodipin prelazi u majčino mlijeko u malim količinama. Dafiro se ne preporučuje majkama koje doje, a ako želite dojiti liječnik Vam može odabrati drugo liječenje, posebno ako je Vaše dijete novorođenče ili je prijevremeno rođeno.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek može uzrokovati omaglicu. To može utjecati na Vašu sposobnost koncentracije. Stoga, ako niste sigurni kako će ovaj lijek djelovati na Vas, nemojte voziti, upravljati strojevima ili se baviti drugim aktivnostima koje zahtijevaju koncentraciju.

## **3. Kako uzimati Dafiro**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. To će Vam pomoći u postizanju najboljih rezultata i smanjenju rizika od nuspojava.

Uobičajena doza Dafira je jedna tableta na dan.

- Savjetuje se uzimanje lijeka svakoga dana po mogućnosti u isto vrijeme.
- Progutajte tablete s čašom vode.
- Dafiro možete uzimati s hranom ili bez nje. Ne uzimajte Dafiro s grejpom ili sokom od grejpa.

Ovisno o tome kako reagirate na liječenje, liječnik Vam može predložiti višu ili nižu dozu.

Nemojte prekoračiti propisanu dozu.

**Dafiro i starije osobe (starosti od 65 ili više godina)**

Vaš liječnik treba oprezno postupati kod povećavanja doze.

Ako imate dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

**Ako uzmete više Dafira nego što ste trebali**

Ako ste uzeli previše tableta Dafira, ili ako je netko drugi uzeo Vaše tablete, odmah se posavjetujte s liječnikom. U plućima se može nakupiti višak tekućine (plućni edem) te uzrokovati nedostatak zraka koji se može razviti do 24-48 sati nakon uzimanja lijeka.

**Ako ste zaboravili uzeti Dafiro**

Ako zaboravite uzeti ovaj lijek, uzmite ga čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Međutim, ako je već blizu vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

**Ako prestanete uzimati Dafiro**

Prestanak liječenja Dafinom može dovesti do pogoršanja bolesti od koje bolujete. Nemojte prestati uzimati lijek osim po uputi liječnika.

#### **4.     Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevati neodgodivo liječenje:**

Nekoliko bolesnika je imalo ove ozbiljne nuspojave. **Ako se dogodi nešto od sljedećeg, odmah obavijestite svog liječnika:**

*Rijetke (mogu se javiti kod 1 na 1000 osoba):* Alergijska reakcija sa simptomima poput osipa, svrbeža, oticanja lica ili usnica ili jezika, teškoće pri disanju, niski krvni tlak (osjećaj nesvjestice, ošamućenost).

*Vrlo rijetko (mogu se javiti kod 1 na 10 000 osoba):* Intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

**Ostale moguće nuspojave Dafira:**

*Česte (mogu se javiti kod 1 na 10 osoba):* Influenca (gripa); začepljen nos, grlobolja i osjećaj nelagode pri gutanju; glavobolja; oticanje ruku, šaka, nogu, gležnjeva ili stopala; umor; astenija (slabost); crvenilo i osjećaj topline u licu i/ili vratu.

*Manje česte (mogu se javiti kod 1 na 100 osoba):* Omaglica; mučnina i bol u trbuhu; suha usta; omamljenost, trnci ili obamrlost šaka ili stopala; vrtoglavica; ubrzani otkucaji srca, uključujući osjećaj lupanja srca; omaglica kod ustajanja; kašalj; proljev; zatvor; kožni osip, crvenilo kože; oticanje zglobova, bol u leđima; bol u zglobovima.

*Rijetke (mogu se javiti kod 1 na 1000 osoba):* Osjećaj tjeskobe; zvonjava u ušima (tinitus); nesvjestica; pojačano mokrenje ili pojačan nagon na mokrenje; nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije; osjećaj težine; niski krvni tlak sa simptomima poput omaglice, omamljenosti; pojačanog znojenja; kožni osip po čitavom tijelu; svrbež; grč mišića.

**Ako se bilo što od navedenog kod Vas pojavi u teškom obliku, obavijestite svog liječnika.**

**Prijavljene nuspojave s amlodipinom ili valsartanom primjenjenima samostalno ili uopće nisu opažene s Dafirom ili su opažene s većom učestalošću nego s Dafirom:**

#### Amlodipin

**Odmah se javite liječniku ako osjetite bilo koju od sljedećih vrlo rijetkih, teških nuspojava nakon uzimanja ovog lijeka:**

- Iznenadno piskanje pri disanju, bol u prsima, nedostatak zraka ili teškoće pri disanju.
- Oticanje očnih kapaka, lica ili usnica.
- Oticanje jezika i grla koje uzrokuje velike teškoće pri disanju.
- Teške kožne reakcije, uključujući intenzivan kožni osip, koprivnjaču, crvenilo kože po čitavom tijelu, jaki svrbež, stvaranje mjehurića, ljuštenje i oticanje kože, upalu sluznica (Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu) ili druge alergijske reakcije.
- Srčani udar, nepravilan rad srca.
- Upalu gušterače, koja može uzrokovati jake bolove u trbuhu i leđima pri čemu se bolesnik općenito osjeća vrlo loše.

Prijavljene su sljedeće nuspojave. Ako Vam bilo koja od ovih nuspojava stvara probleme ili ako one potraju dulje od jednog tjedna, obratite se svojem liječniku.

*Često (mogu se javiti kod 1 na 10 osoba):* Omaglica, pospanost; palpitacije (svijest o radu Vašeg srca); crvenilo uz osjećaj vrućine, oticanje gležnjeva (edem); bol u trbuhu, mučnina.

*Manje često (mogu se javiti kod 1 na 100 osoba):* Promjene raspoloženja, tjeskoba, depresija, pospanost, drhtanje, poremećaji okusa, nesvjestica, gubitak osjećaja boli; poremećaji vida, oštećenje vida, zvonjava u ušima; niski krvni tlak; kihanje/curenje iz nosa uzrokovano upalom sluznice nosa (rinitis); loša probava, povraćanje; ispadanje kose, pojačano znojenje, svrbljiva koža, promjena boje kože; poremećaj mokrenja, pojačana potreba za mokrenjem noću, povećan broj mokrenja, nemogućnost postizanja erekcije, nelagoda ili povećanje dojki u muškaraca, bol, loše osjećanje, bol u mišićima, grčevi u mišićima; povećanje ili smanjenje tjelesne težine.

*Rijetko (mogu se javiti kod 1 na 1000 osoba):* Smetenost.

*Vrlo rijetko (mogu se javiti kod 1 na 10 000 osoba):* Smanjen broj bijelih krvnih stanica, smanjen broj krvnih pločica što može rezultirati stvaranjem neuobičajenih modrica ili lakog krvarenja (oštećenje crvenih krvnih stanica); povišen šećer u krvi (hiperglikemija), oticanje desni, nadutost u trbuhu (gastritis), nepravilna jetrena funkcija, upala jetre (hepatitis), žutilo kože (žutica), povišeni jetreni enzimi što može imati učinak na neke medicinske testove, povećana napetost mišića, upala krvnih žila često s kožnim osipom, osjetljivost na svjetlost, poremećaji koji kombiniraju krutost, nevoljno drhtanje i/ili poremećaje kretanja.

#### Valsartan

*Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):* smanjenje broja crvenih krvnih stanica, vrućica, grlobolja ili ranice u ustima zbog infekcija, spontano krvarenje ili stvaranje modrica, visoka razina kalija u krvi, poremećeni nalazi testova jetrene funkcije, smanjene funkcije bubrega i jako smanjene funkcije bubrega, oticanje uglavnom lica i grla, bol u mišićima, osip, ljubičasto-crvene pjege, vrućica, svrbež, alergijska reakcija; stvaranje mjehura na koži (znak stanja koje se zove bulozni dermatitis).

Ako osjetite bilo što od navedenog, odmah obavijestite svog liječnika.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Dafiro

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ne koristiti Dafiro ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Dafiro sadrži

#### **Dafiro 5 mg/80 mg filmom obložene tablete**

Djelatne tvari u Dafiru su amlodipin (u obliku amlodipinbesilata) i valsartan. Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina i 80 mg valsartana.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip A), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (zamjenski tip 2910 (3 mPas)), makrogol 4000, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172).

#### **Dafiro 5 mg/160 mg filmom obložene tablete**

Djelatne tvari u Dafiru su amlodipin (u obliku amlodipinbesilata) i valsartan. Jedna tableta sadrži 5 mg amlodipina i 160 mg valsartana.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip A), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (zamjenski tip 2910 (3 mPas)), makrogol 4000, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172).

#### **Dafiro 10 mg/160 mg filmom obložene tablete**

Djelatne tvari u Dafiru su amlodipin (u obliku amlodipinbesilata) i valsartan. Jedna tableta sadrži 10 mg amlodipina i 160 mg valsartana.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip A), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (zamjenski tip 2910 (3 mPas)), makrogol 4000, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172).

### **Kako Dafiro izgleda i sadržaj pakiranja**

Dafiro 5 mg/80 mg tablete su okrugle, tamnožute tablete, s oznakom „NVR“ na jednoj strani i „NV“ na drugoj strani. Približna veličina: promjer 8,20 mm.

Dafiro 5 mg/160 mg tablete su ovalne, tamnožute tablete, s oznakom „NVR“ na jednoj strani i „ECE“ na drugoj strani. Približna veličina: 14,2 mm (dužina) x 5,7 mm (širina).

Dafiro 10 mg/160 mg tablete su ovalne, svijetložute tablete, s oznakom „NVR“ na jednoj strani i „UIC“ na drugoj strani. Približna veličina: 14,2 mm (dužina) x 5,7 mm (širina).

Dafiro je dostupan u pakiranjima koja sadrže 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ili 280 tableta i u višestrukim pakiranjima koji sadrže 4 kutije, od kojih svaka sadrži 70 tableta, ili 20 kutija, od kojih svaka sadrži 14 tableta. Sva pakiranja su dostupna sa standardnim blisterima; pakiranja s 56, 98 i 280 tableta su dodatno dostupna s perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

U Vašoj zemlji ne moraju biti dostupne sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Italija

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španjolska

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 976 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>