

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dafiro 5 mg/80 mg filmuhúðaðar töflur
Dafiro 5 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur
Dafiro 10 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Dafiro 5 mg/80 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 80 mg.

Dafiro 5 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 160 mg.

Dafiro 10 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 160 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Dafiro 5 mg/80 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkgul, kringlótt, filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, auðkennd „NVR“ á annarri hliðinni og „NV“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 8,20 mm þvermál.

Dafiro 5 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkgul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, auðkennd „NVR“ á annarri hliðinni og „ECE“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 14,2 mm (lengd) x 5,7 mm (breidd).

Dafiro 10 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósugul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, auðkennd „NVR“ á annarri hliðinni og „UIC“ á hinn hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 14,2 mm (lengd) x 5,7 mm (breidd).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök.

Dafiro er ætlað fullorðnum sem ekki hafa náð nægilega mikilli blóðþrýstingslækkun með amlodipini einu sér eða valsartani einu sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur Dafiro er ein tafla á sólarhring.

Nota má Dafiro 5 mg/80 mg handa sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega mikilli blóðþrýstingslækkun með amlodipini 5 mg einu sér eða valsartani 80 mg einu sér.

Nota má Dafiro 5 mg/160 mg handa sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega mikilli blóðþrýstingslækkun með amlodipini 5 mg einu sér eða valsartani 160 mg einu sér.

Nota má Dafiro 10 mg/160 mg handa sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega mikilli blóðþrýstingslækkun með amlodipini 10 mg einu sér eða valsartani 160 mg einu sér eða með Dafiro 5 mg/160 mg.

Nota má Dafiro með mat eða án.

Mælt er með að skammtar hvors virka innihaldsefnisins (þ.e. amlodipin og valsartan) séu stilltir af áður en skipt er yfir í samsetta lyfið. Íhuga má að skipta beint úr einlyfjameðferð yfir í meðferð með samsetningunni, ef klínískar forsendur er fyrir slíku.

Um sjúklinga sem nota valsartan og amlodipin hvort í sinni töflu/hylki gildir að til hægðarauka má skipta yfir í Dafiro sem inniheldur sömu skammta af virku innihaldsefnunum.

Skert nýrnastarfsemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi. Nota má sömu skammta handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Mælt er með að fylgst sé með þéttni kalíums og kreatínins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Ekki má nota Dafiro handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar þegar Dafiro er notað handa sjúklingum með skerta lifrastarfsemi eða gallgangastíflu (sjá kafla 4.4). Um sjúklinga sem eru með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi án gallteppu gildir að ráðlagður hámarksskammtur er valsartan 80 mg. Ekki hafa verið ákvarðaðir skammtar amlodipins fyrir sjúklinga með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi. Þegar skipt er um meðferð hjá sjúklingum með háþrýsting og skerta lifrastarfsemi, þar sem við á (sjá kafla 4.1), yfir á meðferð með amlodipini eða Dafiro, skal nota lægsta fánlega skammt af amlodipini einu sér eða þann styrkleika Dafiro sem inniheldur lægsta skammtinn af amlodipini.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar þegar skammtar eru stækkaðir hjá öldruðum sjúklingum. Þegar skipt er um meðferð hjá öldruðum sjúklingum með háþrýsting, þar sem við á (sjá kafla 4.1), yfir á meðferð með amlodipini eða Dafiro, skal nota lægsta fánlega skammt af amlodipini einu sér eða þann styrkleika Dafiro sem inniheldur lægsta skammtinn af amlodipini.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Dafiro hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Mælt er með því að Dafiro sé tekið inn með dálitlu af vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum, dihydropyridinafleiðum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi, gallskorpulifur eða gallteppa.
- Ekki má nota Dafiro samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Alvarlegur lágþrýstingur.
- Lost (þ.á m. hjartalost).
- Heft flæði frá vinstri slegli (t.d. ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu og mikil ósæðarþrengsli).
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt drep í hjartavöðva.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlodipíns við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II viðtakablokkum á meðgöngu. Hjá sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angíótensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angíótensín II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Sjúklingar með natríumskort og/eða minnkað blóðrúmmál

Óhófleg blóðþrýstingslækkun kom fyrir hjá 0,4% sjúklinga með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Dafiro í rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Hjá sjúklingum með virkjað renín-angíótensínkerfi (t.d. sjúklingar með minnkað blóðrúmmál og/eða sjúklingar með saltskort sem nota stóra skammta af þvagræsilyfjum) sem nota angíótensínviðtakablokka, getur komið fram lágþrýstingur með einkennum. Mælt er með að þetta ástand sé leiðrétt áður en meðferð með Dafiro hefst eða að viðhaft sé náð læknisfræðilegt eftirlit í upphafi meðferðarinnar.

Komi fram lágþrýstingur í tengslum við Dafiro skal leggja sjúklinginn útaf og ef þess gerist þörf skal gefa jafnþrýstið saltvatn með innrennsli í bláæð. Halda má meðferð áfram þegar blóðþrýstingurinn hefur náð jafnvægi.

Blóðkalíumhækkun

Gæta skal varúðar við samhliða notkun kalíumuppbótar, kalíumsparandi þvagræsilyfja, saltauppbótar sem inniheldur kalíum eða annarra lyfja sem geta aukið þéttni kalíums (heparín o.s.frv.) og gera skal tíðar mælingar á kalíumþéttni.

Nýrnaslagæðarþrengsli

Gæta skal varúðar við notkun Dafiro við háþrýstingi hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrengsli öðrum megin eða báðum megin eða hjá sjúklingum sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrengsli vegna þess að þvagefni í blóði og kreatínin í sermi geta aukist hjá slíkum sjúklingum.

Nýrnaígræðsla

Enn sem komið er liggur ekki fyrir nein reynsla af öryggi við notkun Dafiro handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Skert lifrarstarfsemi

Brotthvarf valsartans verður einkum á óbreyttu formi í galli. Helmingunartími amlodipíns er lengri og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Dáfiro er notað handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi eða gallgangastíflu.

Um sjúklinga sem eru með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi án gallteppu gildir að ráðlagður hámarksskammtur er valsartan 80 mg.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum Dáfiro handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($GFR > 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$). Mælt er með að fylgst sé með þéttni kalíums og kreatínins hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Frumkomið aldósterónheilkenni

Ekki ætti að nota angíótensín II viðtakablokkann valsartan handa sjúklingum með frumkomið aldósterónheilkenni vegna þess að sjúkdómurinn hefur áhrif á renín-angíótensínkerfið.

Ofsabjúgur

Greint hefur verið frá ofsabjúg, þar með talið þrota í barkakýli og raddfærum, sem veldur þrengingu í öndunarvegi og/eða þrota í andliti, á vörum, koki og/eða tungu, hjá sjúklingum á meðferð með valsartani. Sumir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg við meðferð með öðrum lyfjum, þar með talið ACE-hemlum. Tatarlaust skal stöðva meðferð með Dáfiro hjá sjúklingum sem fá ofsabjúg og ekki skal hefja meðferð að nýju.

Ofsabjúgur í görnum

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum, þar með talið valsartani (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun valsartans og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Hjartabilun/í kjölfar hjartadreps (post-myocardial infarction)

Gera má ráð fyrir að hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu valdi breytingum á nýrnastarfsemi hjá þeim sem eru næmir fyrir slíku. Hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun, en vera má að nýrnastarfsemi þeirra sé háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins, hefur meðferð með ACE-hemlum og angíótensín viðtakablokkum verið tengd þvagþurrð og/eða versnandi blóðnituraukningu sem (í mjög sjaldgæfum tilvikum) getur leitt til bráðrar nýrnabilunar og/eða dauða. Greint hefur verið frá svipuðum niðurstöðum vegna valsartans. Mat á sjúklingum með hjartabilun eða sem hafa fengið hjartadrep skal alltaf fela í sér mat á nýrnastarfsemi.

Í langtíma rannsókn á amlodipíni með samanburði við lyfleysu (PRAISE-2) hjá sjúklingum með hjartabilun í NYHA (New York Heart Association Classification) flokkum III og IV, án blóðþurrðar, tengdist amlodipín fjölgun tilkynninga um lungnabjúg þrátt fyrir að enginn marktækur munur væri á tíðni versnunar hjartabilunar, samanborið við lyfleysu.

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þ.m.t. amlodipíns, hjá sjúklingum með hjartabilun þar sem þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum.

Ósæðar- og míturlokupregisli

Eins og við á um öll önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með míturlokupregisli eða veruleg ósæðarþregisli sem ekki eru alvarleg.

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Notkun Dafiro hefur ekki verið rannsökuð hjá öðrum sjúklingahópum en þeim sem eru með háþrýsting.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir við samsetta lyfið

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum Dafiro og annarra lyfja.

Það sem taka þarf tillit til við samhliða notkun

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Algeng blóðþrýstingslækkandi lyf (t.d. alfa-blokkar, þvagræsilyf) og önnur lyf sem geta lækkað blóðþrýsting (t.d. þríhringlaga þunglyndislyf, alfa-blokkar til notkunar við góðkynja stækkun blöðruhálskirtils), geta aukið blóðþrýstingslækkun samsetta lyfsins.

Milliverkanir sem tengjast amlodipini

Samhliða notkun sem ekki er mælt með

Greipaldin eða greipaldinsafi

Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

Gæta þarf varúðar við samhliða notkun

CYP3A4 hemlar

Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltiazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodipini marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

CYP3A4 hvatar (flogaveikilyf [t.d. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum)

Við samhliðagjöf með þekktum CYP3A4-virkjum, getur plasmabætti amlodipins verið breytileg. Því skal hafa eftirlit með blóðþrýstingi og athuga skammtafyrirmæli bæði á meðan og eftir samhliðagjöf, einkum með öflugum CYP3A4-virkjum (t.d. rifampicini, hypericum perforatum (Jóhannesarjurt)).

Simvastatin

Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodipini og 80 mg af simvastatini olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við notkun simvastatins eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodipini.

Dantrolen (innrennsli)

Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamíls og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

Tacrolimus

Hætta er á auknu magni af tacrolimus í blóði þegar það er gefið með amlodipini. Til að forðast eiturhrif tacrolimus verður að fylgjast með magni tacrolimus í blóði og stilla skammta af tacrolimus eftir því sem þörf krefur, ef sjúklingur fær amlodipin.

Það sem taka þarf tillit til við samhliða notkun

Annað

Amlodipin hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxíns, warfaríns eða ciclosporins í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

Milliverkanir sem tengjast valsartani

Samhliða notkun sem ekki er mælt með

Lítíum

Greint hefur verið frá afturkræfri aukningu á sermispéttni litíums og eiturverkunum, við samhliða notkun litíums og ACE-hemla eða angíótensín II viðtakablokka, þar með talið valsartan. Því er ráðlagt að hafa náð eftirlit með sermispéttni litíums meðan á samhliða meðferð stendur. Ef einnig er notað þvagræsilyf má búast við að hættan á litíumeitrun aukist enn frekar við notkun Dafiro.

Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og annað sem getur hækkað kalíumpéttni

Ef samhliða valsartani þarf að nota lyf sem hefur áhrif á kalíumpéttni er mælt með eftirliti með plasmapéttni kalíums.

Gæta þarf varúðar við samhliða notkun

Bólguþeyðandi verkjalyf (NSAID), þ.m.t. sértækir COX-2 hemlar, acetylsalicylsýra (> 3 g/sólarhring) og ósértæk bólguþeyðandi verkjalyf (NSAID)

Þegar angíótensín II viðtakablokkar eru notaðir samhliða bólguþeyðandi verkjalyfjum (NSAID) geta blóðþrýstingslækkandi áhrif aukist. Þá getur samhliða notkun angíótensín II viðtakablokka og bólguþeyðandi verkjalyfja einnig aukið hættu á versnun nýrnastarfsemi og aukinni sermispéttni kalíums. Því er mælt með að í upphafi meðferðar sé fylgst með nýrnastarfsemi og þess gætt að sjúklingurinn fái nægan vökva.

Hemlar á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir)

Niðurstöður *in vitro* rannsóknar á lifrarvef úr mönnum benda til þess að valsartan sé hvarfefni upptökuflutningspróteinsins OATP1B1 og útflæðisflutningspróteinsins MRP2, í lifrarfrumum. Samhliða notkun með hemlum á upptökuflutningsprótein (rifampicin, ciclosporin) eða útflæðisflutningsprótein (ritonavir) getur aukið útsetningu fyrir valsartani.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með angíótensín II viðtakablokkum, ACE-hemlum eða aliskireni

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angíótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Annað

Við einlyfjameðferð með valsartani hefur ekki verið greint frá neinum klínískt marktækum milli-verkunum við eftirtalið: Cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hýdróklórtíazíð, amlodipin, glibenclamid.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Amlodipin

Öryggi við notkun amlodipins á meðgöngu er ekki þekkt. Í dýrarannsóknnum sáust eitúráhrif á æxlun við háa skammta (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er aðeins ráðlögð ef ekki finnst annar öruggur meðferðarmöguleiki og ef sjálfur sjúkdómurinn hefur í för með sér meiri hættu fyrir heilsu móðurinnar og fóstursins.

Valsartan

Notkun angiotensín II viðtakablokka er ekki ráðlögð á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II viðtakablokka á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Niðurstöður faraldsfræðilegra rannsókna á hættu á vansköpunum í kjölfar útsetningar fyrir ACE-hemlum á fyrsta þriðjungi meðgöngu hafa ekki staðfest slíka hættu. Þó er ekki hægt að útiloka lítilliga aukna áhættu. Á meðan engar niðurstöður liggja fyrir úr faraldsfræðilegum samanburðarrannsóknum hvað varðar áhættu í tengslum við notkun angiotensín II viðtakablokka, má vera að svipuð hætta sé til staðar fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingum sem fyrirhuga þungun skal skipta yfir á aðra meðferð við háþrýstingi, sem hefur verið staðfest að sé örugg til notkunar á meðgöngu, nema áframhaldandi meðferð með angiotensín II viðtakablokkum sé talin nauðsynleg. Verði kona þunguð skal stöðva meðferð með angiotensín II viðtakablokkum án tafar, og hefja aðra meðferð í staðinn, ef við á.

Þekkt er að útsetning fyrir angiotensín II viðtakablokkum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu eykur líkur á fósturskemmdum (skertri nýrnastarfsemi, legvatnsbresti, seinkaðri beinmyndun höfuðkúpu) og eitruverkunum á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingi, kalíumhækkun í blóði) (sjá kafla 5.3).

Hafi þunguð kona notað angiotensín II viðtakablokka á öðrum eða síðasta þriðjungi meðgöngu er mælt með ómskoðun á nýrnastarfsemi og höfuðkúpu.

Börn mæðra sem notuðu angiotensín II viðtakablokka á meðgöngu skulu vera undir nánu eftirliti hvað varðar lágþrýsting (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagjöf

Amlodipin skilst út í brjóstamjólk. Hlutfallið af skammti móður sem barnið fær með brjóstamjólk hefur verið áætlað að liggi á millifjórðungsbilinu 3 – 7%, að hámarki 15%. Áhrif amlodipins á börn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Dafiro hjá konum með barn á brjósti, því er ekki ráðlagt að nota Dafiro samhliða brjóstagjöf og æskilegra er að nota aðra meðferð þar sem nánari upplýsingar um öryggi hjá konum með barn á brjósti liggja fyrir um, einkum þegar um er að ræða brjóstagjöf handa nýburum eða fyrirburum.

Frjósemi

Engar klínískar frjósemissrannsóknir hafa verið gerðar með Dafiro.

Valsartan

Valsartan hafði engar aukaverkanir á æxlunarhæfni rotta, hvorki karlkyns né kvenkyns, við skammta til inntöku sem voru allt að 200 mg/kg/sólarhring. Sá skammtur er 6 faldur ráðlagður

hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m² (útreikningar miðast við 320 mg sólarhringsskammt til inntöku og 60 kg sjúkling).

Amlodipin

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklingar á meðferð með Dafiro sem aka eða nota vélar skulu hafa í huga að stundum geta komið fram sundl og þreyta.

Amlodipin getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingur sem tekur amlodipin finnur fyrir sundli, höfuðverk, þreytu eða ógleði getur það haft áhrif á viðbragðsflýti sjúklingsins.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Lagt hefur verið mat á öryggi Dafiro í fimm klínískum samanburðarrannsóknum sem í tóku þátt 5.175 sjúklingar, þar af fengu 2.613 valsartan ásamt amlodipini. Eftirtaldar aukaverkanir reyndust algengastar, mikilvægastar eða alvarlegastar: Nefkoksbólga, influensa, ofnæmi, höfuðverkur, yfirlið, stöðubundinn lágþrýstingur, bjúgur, potbjúgur, andlitsbjúgur, bjúgur á útlimum, þreyta, hitaroði í andliti og/eða á hálsi, þróttleysi og hitasteypur.

Aukaverkanir teknar saman í töflu

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni		
		Dafiro	Amlodipin	Valsartan
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoksbólga	Algengar	--	--
	Influensa	Algengar	--	--
Blóð og eitlar	Lækkun blóðrauða og blóðkornaskila	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Hvítfrumnafæð	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Daufkyrningafæð	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Blóðflagnafæð, stundum ásamt purpura	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Blóðsykurshækkun	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Blóðnatríumlækkun	Sjaldgæfar	--	--

Geðræn vandamál	Þunglyndi	--	Sjaldgæfar	--
	Kvíði	Mjög sjaldgæfar	--	--
	Svefnleysi/svefntruflanir	--	Sjaldgæfar	--
	Skapsveiflur	--	Sjaldgæfar	--
	Rugl	--	Mjög sjaldgæfar	--
Taugakerfi	Röskun á samhæfingu	Sjaldgæfar	--	--
	Sundl	Sjaldgæfar	Algengar	--
	Stöðubundið sundl	Sjaldgæfar	--	--
	Breytingar á bragðskyni	--	Sjaldgæfar	--
	Utanstrýtuheilkenni	--	Tíðni ekki þekkt	--
	Höfuðverkur	Algengar	Algengar	--
	Ofstæling	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Dofi/náladofi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Úttaugakvilli, taugakvilli	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Svefnhöfgi	Sjaldgæfar	Algengar	--
	Yfirlið	--	Sjaldgæfar	--
	Skjálfti	--	Sjaldgæfar	--
	Skert húðskyn	--	Sjaldgæfar	--
Augu	Sjóntruflanir	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Sjónskerðing	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
Eyru og vöndarhús	Suð fyrir eyrum	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Svimi	Sjaldgæfar	--	Sjaldgæfar
Hjarta	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar	Algengar	--
	Yfirlið	Mjög sjaldgæfar	--	--
	Hraðsláttur	Sjaldgæfar	--	--
	Hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatif)	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Hjartadrep	--	Koma örsjaldan fyrir	--
Æðar	Roði í húð	--	Algengar	--
	Lágþrýstingur	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Réttstöðulágþrýstingur	Sjaldgæfar	--	--
	Æðabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar
	Mæði	--	Sjaldgæfar	--
	Kok- og barkakýlisverkur	Sjaldgæfar	--	--
	Nefslímubólga	--	Sjaldgæfar	--

Meltingarfæri	Óþægindi í kvið, verkir í efri hluta kviðar	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
	Breyting á hægðavenjum	--	Sjaldgæfar	--
	Hægðatregða	Sjaldgæfar	--	--
	Niðurgangur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Meltingartruflanir	--	Sjaldgæfar	--
	Magabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Ofvöxtur tannholds	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Ógleði	Sjaldgæfar	Algengar	--
	Brisbólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Uppköst	--	Sjaldgæfar	--
	Ofsabjúgur í görnum	--	--	Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall	Óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi, þ.m.t. hækkun bilirubins í blóði	--	Koma örsjaldan fyrir*	Tíðni ekki þekkt
	Lifrabólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Gallteppa í lifur, gula	--	Koma örsjaldan fyrir	--
Húð og undirhúð	Hárlos	--	Sjaldgæfar	--
	Ofsabjúgur	--	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
	Blöðruhúðbólga	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Húðroði	Sjaldgæfar	--	--
	Regnbogaroðapöt	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Útpöt	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Ofsvitnun	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Ljósnaemisviðbrögð	--	Sjaldgæfar	--
	Kláði	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
	Purpuri	--	Sjaldgæfar	--
	Útbrot	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
	Mislitun húðar	--	Sjaldgæfar	--
	Ofsakláði og annars konar útbrot	--	Koma örsjaldan fyrir	--

	Skininflagningsbólga	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Stevens Johnson heilkenni	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Quinckes bjúgur	--	Koma örsjaldan fyrir	--
	Eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)	--	Tíðni ekki þekkt	--
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Bakverkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Liðbólgur	Sjaldgæfar	--	--
	Vöðvakippir	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Vöðvaverkir	--	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
	Ökklabjúgur	--	Algengar	--
	Þyngslatilfinning	Mjög sjaldgæfar	--	--
Nýru og þvagfæri	Aukning kreatínins í blóði	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Truflun á þvaglátum	--	Sjaldgæfar	
	Næturmiga	--	Sjaldgæfar	--
	Óeðlilega tíð þvaglát	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar	--
	Ofmiga	Mjög sjaldgæfar	--	--
	Nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi	--	--	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst	Getuleysi	--	Sjaldgæfar	--
	Ristruflanir	Mjög sjaldgæfar	--	--
	Brjóstastækkun hjá körlum	--	Sjaldgæfar	--
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi	Algengar	Sjaldgæfar	--
	Vanlíðan, slappleiki	--	Sjaldgæfar	--
	Þreyta	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
	Andlitsbjúgur	Algengar	--	--
	Hitaroði í andliti og/eða á hálsi, hitasteypur	Algengar	--	--
	Brjóstverkur sem ekki tengist hjarta	--	Sjaldgæfar	--
	Bjúgur	Algengar	Algengar	--
	Bjúgur á útlimum	Algengar	--	
	Verkir	--	Sjaldgæfar	--
	Potbjúgur	Algengar	--	--
Rannsóknaniðurstöður	Kalíumhækkun í blóði	--	--	Tíðni ekki þekkt
	Þyngdaraukning	--	Sjaldgæfar	--
	Þyngdartap	--	Sjaldgæfar	--

* Yfirleitt í tengslum við gallteppu

Viðbótarupplýsingar um samsetta lyfið

Yfirleitt var tíðni bjúgs á útlimum, sem er þekkt aukaverkun amlodipins, lægri hjá sjúklingum sem fengu amlodipin/valsartan en hjá þeim sem fengu einungis amlodipin. Í tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknnum var tíðni bjúgs á útlimum, fyrir hvern skammt, sem hér segir:

% sjúklinga sem fengu bjúg á útlimum		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	NA	NA	9,0	9,5

Meðalgildi tíðni bjúgs á útlimum að teknu jöfnu tilliti til allra skammta var 5,1% hjá þeim sem fengu amlodipin/valsartan.

Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins fyrir sig (amlodipin eða valsartan) gætu einnig verið aukaverkanir af Dafiro, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknnum á lyfinu eða eftir markaðssetningu þess.

Amlodipin

Algengar

Syfja, sundl, hjartsláttarónot, kviðverkir, ógleði, bólgnir ökkjar.

Sjaldgæfar

Svefnleysi, skapsveiflur (þ.m.t. kvíði), þunglyndi, skjálfti, bragðtruflanir, yfirlið, skert húðskyn, sjóntruflanir (þ.m.t. tvísýni), eyrnasuð, lágþrýstingur, mæði, nefslímubólga, uppköst, meltingartruflanir, hárlos, purpuri, litabreytingar í húð, aukin svitamyndun, kláði, útbreidd útbrot, vöðvaþrautir, vöðvakrampar, verkir, vandamál við þvaglát, aukin tíðni þvagláta, getuleysi, brjóstastækkun hjá körlum, brjóstverkir, lasleiki, þyngdaraukning, þyngdartap.

Mjög

Rugl.

sjaldgæfar

Koma

Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, ofnæmisviðbrögð, hækkun blóðsykurs, aukin

örsjaldan

vöðvaspenna, úttaugakvilli, hjartadrep, hjartsláttartruflanir (þ.á m. hægsláttur,

fyrir

sleglahraðtaktur og gáttatíf), æðabólga, brisbólga, magabólga, ofvöxtur í tannholdi, lifrabólga, gula, hækkun á lifrarendímum*, ofsabjúgur, regnbogaroðasótt (erythema multiforme), ofsakláði, skinnflagningsbólga, Stevens Johnson heilkenni, Quinckes bjúgur, ljósnæmi.

Tíðni ekki

Eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)

þekkt

* yfirleitt í tengslum við gallteppu.

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

Valsartan

Tíðni ekki

Lækkun á blóðrauða, lækkun á blóðkornaskilum, dauðkyrningafæð, blóðflagnafæð,

þekkt

aukning á kalíumi í sermi, hækkun á lifrarprófum þar með talið aukning bilirubins í sermi, nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi, aukning kreatínins í sermi, ofsabjúgur, vöðvaverkir, æðabólga, ofnæmi þar með talið sermissótt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun með Dafiro. Helsta einkenni ofskömmunar með valsartani er hugsanlega mikill lágþrýstingur með sundli. Ofskömmun með amlodipini getur leitt til mikillar útlægrar æðavíkkunar og hugsanlega hraðsláttar vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og hugsanlega langvinnum lágþrýstingi sem getur endað í losti og verið banvænn, í tengslum við meðferð með amlodipini.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá lungnabjúg sem tengist ekki hjartastarfsemi, sem afleiðingu ofskömmunar amlodipins og getur hann verið síðkominn (24-48 klst. eftir inntöku) og þarfnast öndunarstuðnings. Skjótar endurlífgunaraðgerðir (þ.m.t. vökvaofhleðsla) til að viðhalda gegnflæði og hjartaafköstum geta verið hvetjandi þættir.

Meðferð

Ef skammt er um liðið frá því lyfið var tekið inn má íhuga að framkalla uppköst eða beita magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, tafarlaust eða allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins, dregur marktækt úr frásogi amlodipins. Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmunar með Dafiro krefst inngrips til stuðnings við hjarta og blóðrás, þ.m.t. ört eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, útlimum haldið í hárri stellingu og eftirlit með blóðrúmmáli og þvagmyndun. Æðaherpandi lyf gæti komið að gagni við að ná upp æðaspennu og blóðþrýstingi, svo framarlega sem ekki er frábending fyrir slíkri notkun. Gjöf kalsíumglúkonats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Ólíklegt er að hægt sé að fjarlægja valsartan eða amlodipin með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renín-angiotensín-kerfið; angiotensín II blokkar í blöndum; angiotensín II blokkar í blöndum með kalsíumgangelokum, ATC-flokkur: C09DB01.

Í Dafiro eru tvö blóðþrýstingslækkandi lyf sem með mismunandi verkunarmáta lækka blóðþrýsting hjá sjúklingum með frumkominn háþrýsting: Amlodipin tilheyrir flokki kalsíumgangeloka og valsartan tilheyrir flokki angiotensín II viðtakablokka. Samsetning þessara lyfja hefur samleggjandi blóðþrýstingslækkandi verkun, sem lækkar blóðþrýstinginn meira en hvort lyfið fyrir sig.

Amlodipin/valsartan

Samsetning amlodipins og valsartans gefur skammtaháða samleggjandi lækun blóðþrýstings á ráðlögðu skammtabili. Blóðþrýstingslækkandi verkun staks skammts samsetningarinnar hélst í 24 klst.

Samanburðarrannsóknir með lyfleysu

Yfir 1.400 sjúklingar með háþrýsting fengu Dafiro einu sinni á sólarhring í tveimur rannsóknunum með samanburði við lyfleysu. Í rannsóknunum tóku þátt fullorðnir sjúklingar með vægan til í meðallagi mikinn háþrýsting, án fylgikvilla (lagbilsþrýstingur í sitjandi stellingu var að meðaltali ≥ 95 og < 110 mmHg). Sjúklingar sem voru í mikilli hættu hvað varðar hjarta- og æðasjúkdóma - hjartabilun, sykursýki af flokki I og sykursýki af flokki II sem ekki hafði náðst nægilega góð stjórn á og saga um hjartadrep eða heilaæðaatvik á síðastliðnu ári - fengu ekki að taka þátt í rannsóknunum.

Samanburðarrannsóknir með virku lyfi hjá sjúklingum sem ekki svöruðu meðferð með einu lyfi

Í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn á samhliða hópum, með samanburði við virkt lyf, var sýnt fram á að hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting sem ekki hafði náðst nægilega góð stjórn á með 160 mg af valsartani, varð blóðþrýstingur eðlilegur (lægsti lagbilsþrýstingur í sitjandi stellingu < 90 mmHg í lok rannsóknarinnar) hjá 75% sjúklinga sem fengu meðferð með amlodipini/valsartani 10 mg/160 mg og hjá 62% sjúklinga sem fengu meðferð með amlodipini/valsartani 5 mg/160 mg, samanborið við 53% sjúklinga sem héldu áfram að nota valsartan 160 mg. Þegar amlodipini 10 mg eða 5 mg var bætt við meðferðina fékkst viðbótarlækkun slagbils-/lagbilsþrýstings sem var 6,0/4,8 mmHg og 3,9/2,9 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við sjúklinga sem héldu áfram að nota einungis valsartan 160 mg.

Í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn á samhliða hópum, með samanburði við virkt lyf, var sýnt fram á að hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting sem ekki hafði náðst nægilega góð stjórn á með 10 mg af amlodipini, varð blóðþrýstingur eðlilegur (lægsti lagbilsþrýstingur í sitjandi stellingu < 90 mmHg í lok rannsóknarinnar) hjá 78% sjúklinga sem fengu meðferð með amlodipini/valsartani 10 mg/160 mg, samanborið við 67% sjúklinga sem héldu áfram að nota amlodipin 10 mg. Þegar valsartani 160 mg var bætt við meðferðina fékkst viðbótarlækkun slagbils-/lagbilsþrýstings sem var 2,9/2,1 mmHg, samanborið við sjúklinga sem héldu áfram að nota einungis amlodipin 10 mg.

Dafiro var einnig metið í rannsókn með samanburði við virkt lyf, hjá 130 háþrýstingssjúklingum sem voru með meðallagbilsþrýsting í sitjandi stöðu ≥ 110 mmHg og < 120 mmHg. Í þessari rannsókn (upphafsgildi blóðþrýstings voru 171/113 mmHg) var gefið Dafiro 5 mg/160 mg, sem aukið var í 10 mg/160 mg, og leiddi til lækkunar blóðþrýstings í sitjandi stellingu um 36/29 mmHg, samanborið við 32/28 mmHg þegar notað var lisinopril/hýdróklórtíazíð 10 mg/12,5 mg, sem aukið var í 20 mg/12,5 mg.

Í tveimur langtíma eftirfylgnirannsóknum hélst verkun Dafiro í meira en eitt ár. Skyndilegt rof meðferðar með Dafiro hefur ekki verið tengt hraðri hækkun blóðþrýstings.

Aldur, kyn, kynþáttur eða líkamsþyngdarstuðull (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) hafði ekki áhrif á svörun við Dafiro.

Notkun Dafiro hefur ekki verið rannsökuð hjá neinum sjúklingahópum öðrum en þeim sem eru með háþrýsting. Notkun valsartans hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum í kjölfar hjartadreps og hjartabilunar. Notkun amlodipins hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakrampahjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.

Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Dafiro kemur í veg fyrir að kalsíumjónir komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin. Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings í útafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmabéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmabéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflræðilegar mælingar á hjartastarfsemi í hvíld og við álag (eða hröðun með gervigangráði) hjá sjúklingum með eðlilega sleglastarfsemi sem fengið hafa meðferð með amlodipini, yfirleitt sýnt smávegis aukningu hjartaútfalls án marktækra áhrifa á dP/dt eða á lokaþrýsting þanbils í vinstri slegli eða rúmmál í vinstri slegli. Í blóðaflræðilegum rannsóknum hefur amlodipin ekki tengst neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans þegar það er notað á ráðlögðu skammtabili handa heilbrigðum dýrum eða mönnum, jafnvel þegar það hefur verið notað samhliða beta-blokkum handa mönnum.

Amlodipin hefur hvorki áhrif á virkni gúlps- og hnallarhnúts (sinoatrial nodal function) né á leiðni milli gátta og slegla hjá heilbrigðum dýrum og mönnum. Í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingum með annað hvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipin ásamt beta-blokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Notkun hjá sjúklingum með háþrýsting

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómum – dauðsföllum (morbidity-mortality) sem kallast ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) var gerð til að bera nýrri meðferðir: amlodipin 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangaloki) eða lisinopril 10-40 mg/sólarhring (ACE-hemill) sem fyrsta valkost meðferðar, saman við meðferð með þvagræsilyfi af flokki tíazíða, clortalidon 12,5-25 mg/sólarhring við vægum eða í meðallagi alvarlegum háþrýstingi.

Samtals 33.357 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 ára eða eldri var slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þar með talið: sögu um hjartadrep eða heilaslag (> 6 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni) eða skráða sögu um aðra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar (samtals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL (high density lipoprotein) kólesteról < 35 mg/dl eða $< 0,906$ mmól/l (11,6%), þykknun á vinstri slegli sem greind hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepum sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipini og meðferðar sem grundvallaðist á clortalidoni: áhættuhlutfall (RR – risk ratio) 0,98 95% öryggismörk (0,90-1,07) $p=0,65$. Á meðal aukaendapunkta var tíðni hjartabilunar (hluti af samsettum sameinuðum endapunkti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma) marktækt hærri hjá þeim sem fengu amlodipin samanborið við þá sem fengu clortalidon (10,2% samanborið við 7,7%, áhættuhlutfall 1,38, 95% öryggismörk [1,25-1,52] $P<0,001$). Hinsvegar var enginn marktækur munur á dauðsföllum af öllum orsökum milli þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á amlodipini og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalidoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02] $P=0,20$.

Valsartan

Valsartan er öflugur, sértækur angíótensín II viðtakablokki sem er virkur eftir inntöku. Það hefur sértæka verkun á AT_1 undirflokk viðtaka en þekkt áhrif angíótensín II verða fyrir tilstilli hans. Vera má að aukin plasmabéttni angíótensín II, eftir blokkun AT_1 viðtakans með valsartani, geti örvað óblokkaðan AT_2 undirflokk viðtaka, sem virðist vega upp á móti áhrifum AT_1 viðtakans. Valsartan hefur ekki að hluta til örvandi (partial agonist) áhrif á AT_1 viðtaka og hefur miklu meiri (um 20.000-falda) sækni í AT_1 viðtaka en í AT_2 viðtaka.

Valsartan blokkar ekki ACE, einnig þekkt sem kininasi II, sem breytir angíótensín I í angíótensín II og brýtur niður bradykinin. Vegna þess að ekki er um að ræða nein áhrif á ACE og enga aukningu á verkun bradykinína og „substance P“ er ólíklegt að angíótensín II viðtakablokkar tengist hósta. Í klínískum rannsóknum þar sem valsartan var borið saman við ACE-hemil, var tíðni þurrs hósta marktækt lægri ($P<0,05$) hjá sjúklingum sem fengu valsartan en hjá sjúklingum sem fengu ACE-hemil (2,6% samanborið við 7,9%, tilgreint í sömu röð). Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu sögu um þurran hósta í meðferð með ACE-hemli, fengu 19,5% þeirra sem fengu valsartan og 19,0% þeirra sem fengu þvagræsilyf af flokki tíazíða hósta, samanborið við 68,5% þeirra sem fengu meðferð með

ACE-hemli ($P < 0,05$). Valsartan binst hvorki né blokkar aðra hormónaviðtaka eða jónagöng sem þekkt er að eru mikilvæg við stjórnun á hjarta og æðum.

Notkun valsartans handa sjúklingum með háþrýsting veldur lækkun á blóðþrýstingi án þess að hafa áhrif á hjartsláttartíðni.

Eftir notkun staks skammts kemur blóðþrýstingslækkandi verkun fram hjá flestum sjúklingum innan 2 klst. og hámarkslækkun blóðþrýstings næst innan 4-6 klst. Blóðþrýstingslækkandi áhrif vara í meira en 24 klst. eftir inntöku. Við endurtekna skammta næst hámarkslækkun blóðþrýstings, hvaða skammts sem er, yfirleitt innan 2-4 vikna og varir í langtímameðferð. Skyndileg stöðvun meðferðar með valsartani hefur ekki verið tengd skyndilegri hækkun blóðþrýstings (rebound hypertension) eða öðrum klíniskum aukaverkunum.

Annað: Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] og VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) var samsett meðferð með ACE-hemli og angiótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í markklíffæri. VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð. Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angiótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki (sjá kafla 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angiótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall var algengara hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftar var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Línulegt samband

Lyfjahvörf amlodipins og valsartans eru línuleg.

Amlodipin/valsartan

Eftir inntöku Dafiro næst hámarkspéttni valsartans á 3 klst. og hámarkspéttni amlodipins á 6-8 klst. Frásogshraði og heildarfrásog Dafiro er jafngilt aðgengi valsartans og amlodipins sem gefið er hvort í sinni töflunni.

Amlodipin

Frásog: Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Reiknað hefur verið út að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

Dreifing: Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteinum.

Umbrot: Amlodipin umbrottnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni.

Brotthvarf: Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga. 10% af amlodipini sjálfu og 60% af umbrotsefnum amlodipins skiljast út í þvagi.

Valsartan

Frásog: Eftir inntöku valsartans eins sér næst hámarksþéttni valsartans í plasma á 2-4 klst. Heildaraðgengi valsartans er að meðaltali 23%. Fæða dregur úr útsetningu (metið á grundvelli AUC) fyrir valsartani um u.þ.b. 40% og minnkar hámarksþéttni í plasma (C_{max}) um u.þ.b. 50%, enda þótt plasmáþéttni valsartans sé sambærileg 8 klst. eftir inntöku hjá bæði þeim hópnum sem var fastandi og þeim sem ekki var fastandi. Þessi minnkun AUC tengist hins vegar ekki klínískt marktækri minnkun meðferðarverkur og því má nota valsartan með mat eða án.

Dreifing: Dreifingarrúmmál valsartans við jafnvægi, eftir notkun í bláæð, er um það bil 17 lítrar, sem bendir til þess að valsartan dreifist ekki mikið til vefja. Valsartan er mikið bundið sermispróteinum (94-97%), einkum albumini í sermi.

Umbrot: Valsartan umbrottnar ekki mikið, því einungis um það bil 20% af gefnum skammti endurheimtist sem umbrotsefni. Lág þéttni hýdroxyumbrotsefnis hefur mælst í plasma (innan við 10% af AUC fyrir valsartan). Þetta umbrotsefni er lyfjafræðilega óvirkt.

Brotthvarf: Lyfjahvörf valsartans gerast í mörgum veldisföllum (multiexponential decay kinetics) ($t_{1/2\alpha} < 1$ klst. og $t_{1/2\beta}$ u.þ.b. 9 klst.). Brotthvarf valsartans verður einkum í hæðum (um það bil 83% skammtsins) og þvagi (um það bil 13% skammtsins), aðallega í óumbreyttu formi. Eftir gjöf í bláæð er úthreinsun valsartans úr plasma um það bil 2 l/klst. og nýrnaúthreinsunin er 0,62 l/klst. (um það bil 30% af heildarúthreinsun). Helmingunartími valsartans er um það bil 6 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn (yngri en 18 ára)

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Hámarksþéttni amlodipins í plasma næst á svipuðum tíma hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til hægari úthreinsunar amlodipins sem leiðir til stækkunar flatarmáls undir ferli (AUC) og lengri helmingunartíma brotthvarfs. Meðaltalsgildi almenns (systemic) AUC fyrir valsartan er yfir 70% herra hjá öldruðum en ungum og skal því gæta varúðar þegar skammtar eru stækkaðir.

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins. Eins og gera má ráð fyrir varðandi lyf sem um gildir að nýrnaúthreinsun er einungis 30% af heildarúthreinsun úr plasma, kom ekki fram neitt gagnkvæmt samband milli nýrnastarfsemi og almennrar (systemic) útsetningar fyrir valsartani.

Skert lifrarstarfsemi

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipíns hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun amlodipíns hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Hjá sjúklingum með vægan til í meðallagi alvarlegan, langvarandi lifrarsjúkdóm er útsetning (metið á grundvelli gilda AUC) fyrir valsartani að meðaltali tvöföld á við það sem gerist hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (parað miðað við aldur, kyn og líkamsþyngd). Gæta skal varúðar við notkun lyfsins handa sjúklingum með lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Amlodipín/valsartan

Aukaverkanir sem komu fram í dýrarannsóknunum og skipta hugsanlega klínísku máli voru sem hér segir:

Vefjameinafræðileg einkenni bólgu í kirtilhliða maga sást hjá karlkyns rottum við útsetningu sem var um það bil 1,9 (valsartan) og 2,6 (amlodipín) föld á við ráðlögðu skammtana valsartan 160 mg og amlodipín 10 mg. Við meiri útsetningu komu fram sár og fleiður í magaslímu hjá bæði kvenkyns og karlkyns rottum. Svipaðar breytingar sást einnig hjá hópnum sem fékk einungis valsartan (útsetning var 8,5-11,0 föld á við ráðlagðan 160 mg skammt valsartans).

Aukin tíðni og alvarleiki lútsækni (basophilia)/glærhornunar (hyalinisation), útvíkkunar og massamyndunar (casts) nýrnapipla, sem og millivefseitolfrumbólga og ofvöxtur í miðlægum slagæðlingi kom fram við útsetningu sem var 8-13 (valsartan) og 7-8 (amlodipín) föld á við ráðlögðu skammtana valsartan 160 mg og amlodipín 10 mg. Svipaðar breytingar sást einnig hjá hópnum sem fékk einungis valsartan (útsetning var 8,5-11,0 föld á við ráðlagðan 160 mg skammt valsartans).

Í rotturannsókn á þroska fósturvísis/fósturs sást aukin tíðni útvíkkaðra þvagleiðara, vansköpunar bringubeinsliðar og beinlausra kjúka framlappa við útsetningu sem var um það bil 12 (valsartan) og 10 (amlodipín) föld á við ráðlögðu skammtana valsartan 160 mg og amlodipín 10 mg. Útvíkkaðir þvagleiðarar sást einnig hjá hópnum sem fékk einungis valsartan (útsetning var 12 föld á við ráðlagðan 160 mg skammt valsartans). Í þessari rannsókn komu einungis fram hófleg einkenni um eiturvekanir á móðurina (hófleg minnkun líkamsþyngdar). NOEL (no-observed-effect-level) gildi hvað varðar áhrif á þroska komu fram við 3 (valsartan) og 4 (amlodipín) falda klíníska útsetningu (metið á grundvelli AUC).

Engar vísbendingar komu fram um stökkbreytingar, litningaskemmdir eða krabbameinsvaldandi áhrif hvors lyfsins fyrir sig.

Amlodipín

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músunum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hríða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sást á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipín (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipín besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sást um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músunum sem fengu amlodipín í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músunum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað

við mg/m^2 , en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músun, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

Valsartan

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeðni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Hjá rottum reyndust skammtar, sem ollu eiturverkunum á mæður ($600 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$) og gefnir voru á síðustu dögum meðgöngu og meðan afkvæmin voru höfð á spena, hafa í för með sér skemmri lifun, minni þyngdaraukningu og seinkaðan þroska (los á úteyra og op á hlust) hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6). Þessir skammtar hjá rottum ($600 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$) samsvara u.þ.b. 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m^2 (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í öðrum rannsóknum á öryggi en klínískum rannsóknum höfðu stórir skammtar af valsartani (200 til $600 \text{ mg}/\text{kg}$ líkamsþyngdar) hjá rottum í för með sér lækkun á gildum rauðra blóðfrumna (rauð blóðkorn, blóðrauði, blóðkornaskil) og vísbendingar um breytingar á nýrnablóðflæði (lítið eitt aukið þvagefni í blóði og ofvöxt og lútsækni (basophilia) í nýrnapiplum hjá karldýrum). Þessir skammtar hjá rottum (200 til $600 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$) samsvara u.þ.b. 6 og 18 földum hámarksskammti sem ráðlagður er fyrir menn miðað við mg/m^2 (útreikningar miðast við að tekinn sé inn 320 mg skammtur á dag og sjúklingurinn sé 60 kg).

Í silkiöpum höfðu sambærilegir skammtar í för með sér hliðstæðar breytingar, en þó alvarlegri, sérstaklega í nýrunum þar sem breytingarnar þróuðust í nýrnakvilla (nephropathy) sem hafði í för með sér hækkun á þvagefni og kreatíníni í blóði.

Ofvöxtur jústaglómerúlarfrumna í nýrum kom einnig fram hjá báðum tegundunum. Allar breytingar voru taldar stafa af lyfjafræðilegri verkun valsartans sem veldur langvarandi lágþrýstingi, sérstaklega hjá silkiöpum. Ofvöxtur jústaglómerúlarfrumna í nýrum virðist ekki skipta neinu máli hjá mönnum sem fá meðferðarskammta af valsartani.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dafiro 5 mg/80 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa
Crospovidon(gerð A)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa, útskipt gerð 2910 (3 mPa s)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)
Macrogl 4000
Talkúm

Dafiro 5 mg/160 mg filmhúðaðar töflur

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa
Crospovidon (gerð A)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa, útskipt gerð 2910 (3 mPa s)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Macrogol 4000
Talkúm

Dafiro 10 mg/160 mg filmhúðaðar töflur

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa
Crospovidon (gerð A)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósa, útskipt gerð 2910 (3 mPa s)
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)
Macrogol 4000
Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PVDC þynnur. Í hverri þynnu eru 7, 10 eða 14 filmhúðaðar töflur.
Pakkningastærðir: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 filmhúðaðar töflur og fjölpakkningar sem innihalda 280 (4x70 eða 20x14) filmhúðaðar töflur.

PVC/PVDC rifgataðar stakskammtaþynnur. Í hverri þynnu eru 7, 10 eða 14 filmhúðaðar töflur.
Pakkningastærðir: 56, 98 eða 280 filmhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Dafiro 5 mg/80 mg filmhúðaðar töflur

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 filmhúðaðar töflur

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 filmhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. nóvember 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Dafiro 5 mg/80 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 80 mg.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
280 filmuhúðaðar töflur
56x1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)
98x1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)
280x1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/371/001	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/002	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/003	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/004	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/005	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/006	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/007	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/008	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/025	56x1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/06/371/026	98x1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/06/371/027	280x1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dafiro 5 mg/80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Dafiro 5 mg/80 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 80 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

70 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

14 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/371/034	280 filmuhúðaðar töflur (4x70)
EU/1/06/371/037	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dafiro 5 mg/80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Dafiro 5 mg/80 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 80 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking: 280 (4 öskjur sem hver inniheldur 70) filmuhúðaðar töflur

Fjölþakking: 280 (20 öskjur sem hver inniheldur 14) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/371/034	280 filmuhúðaðar töflur (4x70)
EU/1/06/371/037	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dafiro 5 mg/80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Dafiro 5 mg/80 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Dafiro 5 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 160 mg.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
280 filmuhúðaðar töflur
56x1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)
98x1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)
280x1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/371/009	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/010	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/011	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/012	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/013	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/014	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/015	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/016	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/028	56x1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/06/371/029	98x1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/06/371/030	280x1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dafiro 5 mg/160 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Dafiro 5 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 160 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

70 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.
14 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/371/035	280 filmuhúðaðar töflur (4x70)
EU/1/06/371/038	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dafiro 5 mg/160 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Dafiro 5 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 160 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakking: 280 (4 öskjur sem hver inniheldur 70) filmuhúðaðar töflur

Fjölþakking: 280 (20 öskjur sem hver inniheldur 14) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/371/035	280 filmuhúðaðar töflur (4x70)
EU/1/06/371/038	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dafiro 5 mg/160 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Dafiro 5 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR****1. HEITI LYFS**

Dafiro 10 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 160 mg.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD****Filmuhúðuð tafla**

7 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur
280 filmuhúðaðar töflur
56x1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)
98x1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)
280x1 filmuhúðaðar töflur (stakskammtar)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/371/017	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/018	14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/019	28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/020	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/021	56 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/022	90 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/023	98 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/024	280 filmuhúðaðar töflur
EU/1/06/371/031	56x1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/06/371/032	98x1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)
EU/1/06/371/033	280x1 filmuhúðuð tafla (stakskammtar)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dafiro 10 mg/160 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Dafiro 10 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 160 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

70 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.
14 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/371/036	280 filmuhúðaðar töflur (4x70)
EU/1/06/371/039	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dafiro 10 mg/160 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Dafiro 10 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg (sem amlodipinbesylat) og valsartan 160 mg.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölpakkning: 280 (4 öskjur sem hver inniheldur 70) filmuhúðaðar töflur

Fjölpakkning: 280 (20 öskjur sem hver inniheldur 14) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/371/036	280 filmuhúðaðar töflur (4x70)
EU/1/06/371/039	280 filmuhúðaðar töflur (20x14)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Dafiro 10 mg/160 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Dafiro 10 mg/160 mg filmhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Dafiro 5 mg/80 mg filmuhúðaðar töflur
Dafiro 5 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur
Dafiro 10 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur
amlodipin/valsartan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Dafiro og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dafiro
3. Hvernig nota á Dafiro
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dafiro
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Dafiro og við hverju það er notað

Í Dafiro töflum eru tvö virk innihaldsefni sem nefnast amlodipin og valsartan. Bæði efnin lækka blóðþrýsting.

- Amlodipin tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist kalsíumgangalokar. Amlodipin kemur í veg fyrir að kalsíum fari inn í æðaveggi og veldur því þar með að æðarnar dragast ekki saman.
- Valsartan tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist angíótensín-II viðtakablokkar. Angíótensín II er efni sem myndast í líkamanum og veldur því að æðar dragast saman, sem veldur hækkuðum blóðþrýstingi. Valsartan verkar með því að hindra áhrif angíótensín II.

Bæði lyfin vinna því gegn æðasamdrætti. Afleiðing þess er sú að það slaknar á æðunum og blóðþrýstingurinn lækkar.

Dafiro er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá fullorðnum sem ekki hafa náð nægilega mikilli blóðþrýstingslækkun með annað hvort amlodipini einu sér eða valsartani einu sér.

2. Áður en byrjað er að nota Dafiro

Ekki má nota Dafiro

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir amlodipini eða einhverjum öðrum kalsíumgangaloka. Þetta getur haft í för með sér kláða, roða í húð eða öndunarerfðleika.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir valsartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Þeir sem telja sig hugsanlega hafa ofnæmi fyrir lyfinu eiga að ræða það við lækni áður en byrjað er að nota lyfið.
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm eða gallsjúkdóm, t.d. gallskorpulífur eða gallteppu.
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast að nota Dafiro snemma á meðgöngu, sjá kaflann „Meðganga“).
- ef þú ert með verulega lágan blóðþrýsting (lágþrýsting).
- ef þú ert með þrengingu í ósæðarloku í hjarta (ósæðarþröng) eða hjartalost (ástand þar sem hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann).

- ef þú ert með hjartabilun eftir hjartaáfall.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Ef eitthvað af framangreindu á við skal ekki nota Dafiro og hafa samband við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Dafiro er notað:

- ef þú hefur verið með uppköst eða niðurgang.
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm.
- ef þú hefur fengið ígrætt nýra eða ef þú hefur upplýsingar um að þú sért með þrengingar í nýrnaslagæðum.
- ef þú ert með sjúkdóm sem hefur áhrif á nýrnahettturnar og nefnist „frumkomið aldósterónheilkenni“.
- ef þú hefur fengið hjartabilun eða hefur fengið hjartaáfall. Fylgdu nákvæmlega leiðbeiningum læknisins varðandi upphafsskammtinn. Verið getur að læknirinn athugi einnig nýrnastarfsemina hjá þér.
- ef læknirinn hefur sagt þér að þú sért með hjartalokupþrengingar (ósæðar- eða míturlokupþrengingar) eða óeðlilega þykknun hjartavöðvans (ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu).
- ef þú hefur fundið fyrir þrota, einkum í andliti og hálsi, meðan þú ert á meðferð með öðrum lyfjum (þar með talið ACE-hemlum). Ef þú færð þessi einkenni skaltu hætta að nota Dafiro og hafa strax samband við lækinn. Þú átt aldrei að nota Dafiro aftur.
- ef þú færð kviðverk, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur Dafiro. Læknirinn mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka Dafiro.
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren.

Hugsanlegt er að læknirinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Dafiro“.

Ef eitthvað af framangreindu á við skal segja læknum frá því áður en byrjað er að nota Dafiro.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Dafiro handa börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða Dafiro

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtum þeirra lyfja og/eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum má vera að hætta þurfi notkun einhvers lyfsins. Þetta á einkum við um eftirtalin lyf:

- ACE-hemla eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Dafiro“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“);
- Þvagræsilyf (lyfjaflokkur sem einnig nefnist bjúgtöflur og eykur þvagmyndun);
- Litíum (lyf við sumum gerðum þunglyndis);
- Kalíumsparandi þvagræsilyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum og annað það sem getur aukið magn kalíums í blóði;
- Ákveðin tegund verkjalyfja sem kallast bólgueyðandi gigtarlyf eða sértækir cyclooxygenasa-2 hemlar (COX-2 hemlar). Verið getur að læknirinn athugi einnig nýrnastarfsemina hjá þér;
- Flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon);
- Jóhannesarjurt (jónsmessurunni);
- Nitroglycerin og önnur nítröt, eða önnur lyf sem kölluð eru æðavíkkandi lyf;
- Lyf sem notuð eru við HIV/AIDS (t.d. ritonavir, indinavir, nelfinavir);

- Lyf sem notuð eru við sveppasýkingum (t.d. ketoconazol, itraconazol);
- Lyf sem notuð eru við bakteríusýkingum (svo sem rifampicin, erytromycin, claritromycin, telitromycin);
- Verapamil, diltiazem (hjartalyf);
- Simvastatin (lyf sem notað er við háu kólesteróli);
- Dantrolen (innrennsli við verulegum breytingum á líkamshita);
- Tacrolimus (notað til að stjórna ónæmissvörun líkamans og gerir það mögulegt að líkaminn samþykki ígrætt líffæri);
- Lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eftir ígræðslu (ciclosporin).

Notkun Dafiro með mat eða drykk

Þeir sem eru á meðferð með Dafiro eiga ekki að neyta greipaldins eða greipaldinsafa. Þetta er vegna þess að greipaldin og greipaldinsafi geta valdið aukinni þéttni virka efnisins amlodipins í blóði, sem getur valdið ófyrirsjáanlegri aukningu á blóðþrýstingslækkandi áhrifum Dafiro.

Meðganga og brjóstagið

Meðganga

Þú verður að segja læknum frá því ef þú heldur að þú sért (eða gætir orðið) þunguð. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Dafiro áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú ert þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Dafiro. Ekki er ráðlagt að nota Dafiro snemma á meðgöngu (fyrstu 3 mánuðina), og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

Brjóstagið

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstagið. Sýnt hefur verið fram á að amlodipin skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ekki er mælt með notkun Dafiro handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða er fyrirburi.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Lyfið getur valdið sundli. Slíkt getur haft áhrif á einbeitingargetu. Ef þú ert í vafa um áhrif lyfsins á þig skaltu því ekki stunda akstur, notkun véla eða sinna öðrum verkum sem krefjast einbeitingar.

3. Hvernig nota á Dafiro

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Með þessu móti næst mestur árangur og minni hætta er á aukaverkunum.

Venjulegur skammtur af Dafiro er ein tafla á sólarhring.

- Æskilegt er að taka lyfið á sama tíma dag hvern.
- Gleypa á töflurnar með glasi af vatni.
- Taka má Dafiro inn með mat eða án. Ekki taka Dafiro inn með greipaldini eða greipaldinsafa.

Það fer eftir því hvernig lyfið verkar á hvern og einn hvort læknirinn ákveður að auka eða minnka skammtinn.

Ekki má nota stærri skammt en þann sem læknirinn ákvað.

Dafiro og aldraðir (65 ára og eldri)

Gæta skal varúðar þegar skammtar eru auknir.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið of margar Daíro töflur inn, eða ef einhver annar hefur tekið lyfið inn, skal tafarlaust leita til læknis. Of mikill vökví getur safnast fyrir í lungum (lungnabjúgur) og valdið mæði og getur komið fram allt að 24-48 klst. eftir inntöku.

Ef gleymist að nota Daíro

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað. Síðan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ef hins vegar er nánast komið að næsta skammti skal sleppa skammtinum sem gleymdist. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Daíro

Stöðvun meðferðar með Daíro getur valdið því að sjúkdómurinn versnar. Ekki hætta að nota lyfið nema samkvæmt ráðleggingum læknisins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar læknisaðstoðar:

Nokkrir sjúklingar hafa fengið þessar alvarlegu aukaverkanir. **Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram skal tafarlaust leita til læknis:**

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Ofnæmi með einkennum á borð við útbrot, kláða, þrota í andliti, á vörum eða tungu, öndunarerfiðleika, lágan blóðþrýsting (yfirlíðstilfinning, svimi).

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Ofsabjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir Daíro:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Inflúensa (flensa); nefstífla, særindi í hálsi og óþægindi þegar kyngt er; höfuðverkur; þroti á handleggjum, höndum, fótleggjum, ökkulum eða fótum, þreyta; máttleysi (þröttleysi); roði og hitatilfinning í andliti og/eða á hálsi.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Sundl; ógleði og kviðverkir; munnþurrkur; svefnhöfði, náladofi eða dofi í höndum eða fótum; svimi; hraður hjartsláttur þar með talin hjartsláttarónot; sundl þegar staðið er upp; hósti; niðurgangur; hægðatregða; húðútbrot, húðroði; liðbólga; bakverkur; liðverkir.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Kviði; suð fyrir eyrum; yfirlið; óeðlilega mikil þvaglát eða tíðari þvaglátapörf; rístruflanir; þyngslatilfinning; lágur blóðþrýstingur með einkennum á borð við sundl og svima; mikil svitamyndun; húðútbrot um allan líkamann; kláði; vöðvakrampar.

Komi einhver þessara aukaverkana fram skal segja lækni frá þeim.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá við meðferð með amlodipini eða valsartani einu sér og hafa annaðhvort ekki komið fram við meðferð með Daíro eða hafa komið oftar fram en við meðferð með Daíro:

Amlodipin

Ráðfærðu þig tafarlaust við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum þessara alvarlegu aukaverkana, sem koma örsjaldan fyrir, eftir að hafa tekið lyfið:

- Skyndileg þrengsli í öndunarvegi, brjóstverkur, mæði eða öndunarerfiðleikar.
- Bólga í augnlokum, andliti eða vörum.
- Bólga í tungu og hálsi sem veldur verulegum öndunarerfiðleikum.
- Alvarleg húðviðbrögð, þ.m.t. mikil útbrot, ofsakláði, roðnun húðar um allan líkamann, mikill kláði, blöðrunyndun, flögnun og þroti í húð, bólga í slímhúðum (Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)) eða önnur ofnæmisviðbrögð.
- Hjartaáfall, óeðlilegur hjartsláttur.
- Bólga í brisi, sem getur valdið svæsum kviðverk og bakverk ásamt mikilli vanlíðan.

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir. Ef einhverjar þeirra reynast þér erfiðar eða standa lengur en í viku ættir þú að hafa samband við lækni.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Sundl, syfja; hjartsláttarónot (þú finnur fyrir hjartslætti þínum); roði, bólgnir ökkjar (bjúgur); kviðverkir, ógleði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Skapsveiflur, kviði, þunglyndi, svefnleysi, skjálfti, breyting á bragðskyni, yfirlið, minnkað sársaukaskyn; sjóntruflanir, sjónskerðing, suð fyrir eyrum; lágur blóðþrýstingur; hnerri/nefrennsli vegna bólgu í nefslímhúð; meltingarerfiðleikar, uppköst; hárlós, aukin svitamyndun, kláði í húð, litabreytingar í húð; erfiðleikar við þvaglát, aukin næturþvaglát, tíðari þvaglát; getuleysi, óþægindi í brjóstum eða brjóstastækkun hjá karlmönnum, verkir, vanlíðan, vöðvaverkir, vöðvakrampar; þyngdaraukning eða þyngdartap.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Rugl.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Fækkun hvítra blóðfrumna, fækkun blóðflagna sem getur valdið óvenjulegu mari eða aukinni tilhneigingu til blæðinga (skemmdir á rauðum blóðkornum); hár blóðsykur; bólga í tannholdi, þaninn kviður (magabólga); óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrabólga, gula, hækkuð gildi lifrarendíma sem geta haft áhrif á sumar rannsóknir; aukin vöðvaspenna; bólga í æðum oft með útbrotum, ljósnæmi; kvillar sem einkennast af stirðleika, skjálfta og/eða hreyfivandamálum.

Valsartan

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): Fækkun rauðra blóðkorna, hiti, særindi í hálsi eða sár í munni vegna sýkinga; óvæntar blæðingar eða marblettir; mikið magn kalíums í blóði; óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi; skert nýrnastarfsemi og alvarlega minnkuð nýrnastarfsemi; bólga einkum í andliti og koki; vöðvaverkir; útbrot, purpurarauðleitir blettir; hiti; kláði; ofnæmisviðbrögð; blöðrur á húð (einkenni kvilla sem kallast blöðruhúðbólga).

Komi einhver þessara aukaverkana fram skal tafarlaust segja lækni frá þeim.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Dafiro

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota Dafiro pakkningu ef hún er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Dafiro inniheldur

Dafiro 5 mg/80 mg filmuhúðaðar töflur

Virku innihaldsefnin í Dafiro eru amlodipin (sem amlodipinbesylat) og valsartan. Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg og valsartan 80 mg.

Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon(gerð A), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, hýprómellósa (útskipt gerð 2910 (3 mPa s)), macrogol 4000, talkúm, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172).

Dafiro 5 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur

Virku innihaldsefnin í Dafiro eru amlodipin (sem amlodipinbesylat) og valsartan. Hver tafla inniheldur amlodipin 5 mg og valsartan 160 mg.

Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon (gerð A), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, hýprómellósa (útskipt gerð 2910 (3 mPa s)), macrogol 4000, talkúm, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172).

Dafiro 10 mg/160 mg filmuhúðaðar töflur

Virku innihaldsefnin í Dafiro eru amlodipin (sem amlodipinbesylat) og valsartan. Hver tafla inniheldur amlodipin 10 mg og valsartan 160 mg.

Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon(gerð A), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, hýprómellósa (útskipt gerð 2910 (3 mPa s)), macrogol 4000, talkúm, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð, (E172), rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Dafiro og pakkningastærðir

Dafiro 5 mg/80 mg töflur eru kringlóttar og dökkgular, auðkenndar „NVR“ á annarri hliðinni og „NV“ á hinni hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 8,20 mm þvermál.

Dafiro 5 mg/160 mg töflur eru sporöskjulaga og dökkgular, auðkenndar „NVR“ á annarri hliðinni og „ECE“ á hinni hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 14,2 mm (lengd) x 5,7 mm (breidd).

Dafiro 10 mg/160 mg töflur eru sporöskjulaga og ljósgular, auðkenndar „NVR“ á annarri hliðinni og „UIC“ á hinni hliðinni. Stærð töflunnar er u.þ.b.: 14,2 mm (lengd) x 5,7 mm (breidd).

Dafiro er fáanlegt í pakkningum með 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 eða 280 töflum og í fjölpakkningum sem innihalda 4 öskjur, sem hver fyrir sig inniheldur 70 töflur, eða 20 öskjur, sem hver fyrir sig inniheldur 14 töflur. Allar pakkningar eru fáanlegar með venjulegum þynnum; pakkningar með 56, 98 og 280 töflum eru einnig fáanlegar með rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>